



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Τίτλος: Αξιολόγηση της κατάστασης υγείας ασθενών με Ψυχογενή  
Ανορεξία: Συστηματική ανασκόπηση βιοδεικτών**

Κουτουλογένης Κωνσταντίνος  
Διαιτολόγος-Διατροφολόγος

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μπονώτης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μπαργιώτα Αλεξάνδρα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας, Μέλος  
Τριμελούς Επιτροπής

Παπαλιάγκα Μαρία, PhD, Ψυχίατρος, Διδάσκουσα ΠΔ 407/80, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



**UNIVERSITY OF THESSALY  
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM  
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



**DIPLOMA THESIS**

**Assessment of health in patients with Anorexia Nervosa: Systematic  
review of biomarkers**

Koutoulogenis Konstantinos  
Nutritionist-Dietician

Larisa, 2021

# Περιεχόμενα

Περίληψη.....	6
Abstract .....	7
Συντομογραφίες.....	8
Κατάλογος Πινάκων.....	12
Κατάλογος Εικόνων .....	12
1. Γενικό Μέρος .....	13
1.1 Εισαγωγή.....	13
1.2 Υποσιτισμός και επίδραση στη βιολογία και στη συμπεριφορά – Minnesota Starvation Experiment (MSE) & Japanese Prisoners of War (JPW).....	15
1.2.1 Βιολογικές μεταβολές κατά τη δυσθρεψία.....	16
1.3 Συμπεριφορικές και ψυχολογικές μεταβολές κατά τη δυσθρεψία .....	18
1.3.1 Μεταβολές κατά τον υποσιτισμό .....	18
1.3.2 Μεταβολές κατά την επανασίτιση.....	19
1.3.3 Ψυχοπαθολογική συμπτωματολογία εθελοντή του πειράματος MSE κατά τον υποσιτισμό και την επανασίτιση: Σύντομη παρουσίαση ιστορικού προς ψυχοπαθολογική ανάλυση.....	20
1.4 Ομοιότητες μεταξύ των εθελοντών του MSE και JPW με ασθενείς με Ψυχογενή Ανορεξία.....	22
2. Ειδικό Μέρος.....	23
2.1 Σκοπός.....	23
2.2 Μεθοδολογία .....	23
2.2.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος μελέτης.....	23
2.2.2 Στρατηγική αναζήτησης .....	23
2.2.3 Διαδικασία επιλογής άρθρων .....	24
2.2.4 Κριτήρια αποκλεισμού .....	24
2.2.5 Κριτήρια εισαγωγής .....	26
2.2 Αποτελέσματα .....	27
2.2.1 Χαρακτηριστικά των μελετών.....	49

2.3 Βιοδείκτες μετα-αναλύσεων και κλινικών μελετών.....	49
2.3.1 Ορμόνες του Γαστρεντερικού Συστήματος (ΓΕΣ).....	49
2.3.2 Κυτοκίνες.....	50
2.3.3 Αδιποκίνες (Λιποκίνες).....	51
2.3.4 Νευροτροφικοί παράγοντες.....	52
2.3.5 Οξειδωτικό στρες.....	53
2.3.6 Σύσταση σώματος.....	53
2.3.7 Λοιποί βιοδείκτες.....	54
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.....	54
Κορτιζόλη.....	54
Μεταβολισμός σιδήρου.....	54
Αμινοξέα.....	55
α-Klotho.....	55
α-MSH.....	55
Νευροπεπτίδιο 26RFa.....	55
Ορεξίνη Α.....	55
S100 calcium-binding protein B (S100B).....	56
3. Συζήτηση.....	56
4. Συμπεράσματα.....	58
5. Περιορισμοί.....	59
Παράρτημα.....	60
Βιβλιογραφία.....	63

## Ευχαριστίες

Ξεκινώντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κύριο Κωνσταντίνο Μπονώτη που δέχτηκε να επιβλέψει αυτή την εργασία και όμοια την κυρία Αλεξάνδρα Μπαργιώτα και την κυρία Μαρία Παπαλιάγκα που αποδέχτηκαν την πρότασή μου να πληρώσουν τις θέσεις της τριμελούς επιτροπής.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω την κύρια Ανδριάννα Καλιώρα. Παλαιά και πλέον νυν μέντορας, που με καθοδήγησε σε αυτή τη δουλειά και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για τη συνεργασία μας επεκτείνεται ως επιβλέπουσα της διδακτορικής διατριβής μου.

Δε μπορώ να παραλείψω να ευχαριστήσω τον κύριο Φραγκίσκο Γονιδάκη, που μου επέτρεψε να παρίσταμαι και να είμαι μέλος της ομάδας του κλειστού προγράμματος για ασθενείς με Ψυχογενή Ανορεξία του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Αποτέλεσε ακρογωνιαίος λίθος σε αυτό που έχω επιλέξει και ακολουθώ έως σήμερα στην διαιτολογική πράξη και την ευκαιρία να προχωρήσω σε διδακτορικές σπουδές.

Τέλος, τον κύριο Ιωάννη Μιχόπουλο για την εμπιστοσύνη του και τη δεκτικότητά του.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η Ψυχογενής Ανορεξία (ΨΑ) είναι μία ψυχιατρική διαταραχή που όπως και πολλές άλλες η διάγνωση της προκύπτει από δομημένα κριτήρια που χαρακτηρίζουν τα σημεία και τα συμπτώματα της. Έως και σήμερα, η βαρύτητα της νόσου ορίζεται από σωματικό βάρους που αντανακλάται από το δείκτη μάζας σώματος. Αρκετά μεγάλο μέρος της βιβλιογραφίας επικεντρώνεται στις αλλαγές της φυσιολογίας που επιφέρει ο υποσιτισμός ως αποτέλεσμα της στέρησης τροφής.

**Σκοπός:** Η επίδρασης του υποσιτισμού τόσο στη συμπεριφορά όσο και στη βιολογία του σώματος και η αναζήτηση αξιόπιστων βιοδεικτών για την αξιολόγηση της πορείας ή/και της θεραπείας ασθενών με ΨΑ

**Μεθοδολογίας:** Δομημένη αναζήτηση της βάσης δεδομένων PubMed με τη χρήση λέξεων κλειδιά διεξαχθεί για βιοδείκτες αξιολόγησης των ασθενών με ΨΑ. Από 870 δημοσιευμένα άρθρα σε περιοδικά, τα 35 πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής τους στη μελέτη. Τα 10 από αυτά ήταν μετα-αναλύσεις και τα 25 κλινικές μελέτες.

**Αποτελέσματα:** Από τα δεδομένα των μετα-αναλύσεων αλλά και των κλινικών μελετών προκύπτουν ως πιθανοί βιοδείκτες αξιολόγησης των ασθενών με ΨΑ οι αδιποκίνες, οι κυτοκίνες, το οξειδωτικό stress και η σύσταση του σώματος.

**Συμπεράσματα:** Από τα έως τώρα δεδομένα δεν προκύπτει κάποιος βιοδείκτης με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Οι πιθανοί βιοδείκτες έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τους υγιείς κυρίως στην οξεία φάση του υποσιτισμού (πολύ χαμηλό σωματικό βάρος) όπου με την επανασίτιση και την αποκατάσταση του σωματικού βάρους ομαλοποιούνται στα επίπεδα με την ομάδα ελέγχου. Περαιτέρω έρευνα χρειάζεται ώστε να αξιολογηθεί η εγκυρότητα και η αξιοπιστία πιθανών βιοδεικτών.

Λέξεις κλειδιά: Ψυχογενής Ανορεξία, Βιοδείκτες, Αξιολόγηση υγείας

## Abstract

**Introduction:** Anorexia Nervosa (AN) is a psychiatric disorder that, like others, its diagnosis results from structured criteria that characterizes from signs and symptoms. Until now, the severity of the disease is defined by the body mass index by body mass index. Plethora of research focuses on the biological changes caused by malnutrition as a result of starving.

**Purpose:** Highlight the impact of malnutrition on both behavior and physiology but also to investigate the literature of reliable biomarkers to evaluate the therapy course or/and treatment of patients with AN.

**Methodology:** Structured search of the PubMed database using keywords was performed for biomarkers of patients with AN. From 870 articles published in journals, 35 met the inclusion criteria for the study. In total, 10 were meta-analysis and 25 clinical studies.

**Results:** After extracting the data, adipokines, cytokines, oxidative stress and body composition emerged as possible biomarkers for the evaluation of patients with AN.

**Conclusions:** So far, there is no biomarker which emerges high sensitivity and specificity. The potential biomarkers have a statistically significant difference compared to the healthy ones, mainly in the acute phase of malnutrition (very low body weight) where nutritional rehabilitation and body weight restoration normalizes the levels similar to control group. Further research is needed to assess the validity and reliability of these potential biomarkers.

Key words: Anorexia Nervosa, Biomarkers, Health Assessment

## Συντομογραφίες

Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής	ΔΠΤ	p value	p
Manual of Mental Disorders 5	DSM-5	Cohen's d- Standardized mean difference	d
International Classification of Diseases 11 <sup>th</sup> Revision	ICD-11	Fisher's z	z
Ψυχογενής Ανορεξία	ΨΑ	Standardised Mean Difference	SMD
Ψυχογενής Βουλμία	ΨΒ	Confidence Interval	CI
Σωματικό Βάρος	ΣΒ	effect size	g
Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπείας	ΓΣΘ	Ψυχογενή Ανορεξία- Περιοριστικού τύπου	ΨΑ-Π
Cognitive Behavioral Therapy	CBT	Ψυχογενή Ανορεξία- Καθαρτικού- Υπερφαγικού τύπου	ΨΑ-Κ-Υ
Διαλεκτική Συμπεριφορική Θεραπεία	ΔΣΘ	Ιδιοσυγκρασιακά Αδύνατοι (constitutionally thin)	ΙΑ
Dialectical Behavior Therapy	DBT	ακυλιωμένη Γκρελίνη	A- Γκρελίνη
Genome-Wide Association Study	GWAS	Μη-ακυλιωμένη Γκρελίνη	Μη-α-Γκρελίνη



ASPEN	American Society of Parental and Enteral Nutrition	ΛΜΣ	Λιπώδης Μάζα Σώματος
MSE	Minnesota Starvation Experiment	ΑΜΣ	Άλιπη Μάζα Σώματος
JPW	Japanese Prisoners of War	ΟΠ	Οστική Πυκνότητα
MMPI	Minnesota Multiphasic Personality Inventory	PYY	Peptide tyrosine-tyrosine
PICO	Patient, Problem or Population, I: Intervention, C: Comparison control or comparator, O: Outcome(s)	CCK	Χολοκυστοκίνη
PP	Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο	GSH	Μειωμένη Γλουταθειόνη
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha	ApoB	Απολιποπρωτεΐνη Β
BDNF	Brain deriver neutrophic factor	NO	Οξείδιο του Αζώτου
IL	Ιντερλευκίνη	oxLDL	Οξειδωμένη LDL
TGF-β	Transforming growth factor beta	Zn	Ψευδάργυρος
CRP	C-αντιδρώσα πρωτεΐνη	TBARS	Thiobarbituric Acid Reactive Substances

sTNF-R-I	soluble Tumor Necrosis Receptor I	ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
sTNF-R-II	soluble Tumor Necrosis Receptor II	RIA	Radioimmunoassay
sIL-6-receptor	soluble Interleukin 6 receptor	VAS	Visual Analogue Scale
sLR	soluble Leptin Receptor	EDI	Eating Disorders Inventory
R-CAT	Αντίδραση Καταλάσης	BITE	Bulimic Investigatory Test Edinburgh t
CAT	Καταλάση	BSQ	Body Shape Questionnaire
GR	Αναγωγή της Γλουταθειόνης	HARS	Hamilton Anxiety Rating Scale
GPx	Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης	MADRS	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale
SOD	Υπεροξειδίο της Δισμουτάσης	BIS	Barratt Impulsiveness Scale
GSSG	Οξειδωμένη Γλουταθειόνη	CTI	Childhood Trauma Interview
Se	Σελήνιο	SCID-5-CV	Structured Clinical Interview for DSM-5-Clinician Version
EDE-Q	Eating Disorder Examination-Questionnaire	BDI	Beck Depression Inventory

DASS-21	Depression, Anxiety and Stress Scale-21
SCID-I/P	Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Patient Edition Module
STAI	State-Trait Anxiety Inventory
PEM	Protein-Energy Malnutrition

## **Κατάλογος Πινάκων**

<b>Πίνακας 1:</b> Ορισμός δυσθρεψίας σύμφωνα με την ASPEN .....	15
<b>Πίνακας 2:</b> Βασικά χαρακτηριστικά των πρωτοκόλλων MSE και JPW .....	16
<b>Πίνακας 3:</b> Ψυχοπαθολογική ανάλυση FW σύμφωνα με την Εξέταση Ψυχικής Κατάστασης (Mental Status Examination) .....	21
<b>Πίνακας 4:</b> Παρουσίαση βιοδεικτών από μετα-αναλύσεις.....	27
<b>Πίνακας 5:</b> Αποτελέσματα κλινικών μελετών.....	35
<b>Πίνακας 7:</b> Κλινικά συμπτώματα υποσιτισμού ανά σύστημα εμφάνισης των μελετών MSE και JPW ....	60

## **Κατάλογος Εικόνων**

<b>Εικόνα 1:</b> Διάγραμμα ροής PRISMA 2020 για απλοποίηση της επιλογής των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης.....	25
<b>Εικόνα 2:</b> Αδρή σχέση συγκέντρωσης γκρελίνης και ΨΑ, Νορμοβαρών, Υπέρβαρων-Παχύσαρκων .....	49

# 1. Γενικό Μέρος

## 1.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια, η παραγόμενη γνώση στις Διαταραχές Πρόσληψης Τροφής (ΔΠΤ) αυξάνεται με ταχύτατους ρυθμούς. Το αντικειμενικά διαχρονικό εμπόδιο αποτελεί η δυσκολία συγκέντρωσης του δείγματος καθώς και η ετερογένεια του πληθυσμού σε ψυχοπαθολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά. Μετα-αναλύσεις της τελευταίας δεκαετίας δίνουν σημαντικές πληροφορίες, όμως συντονισμένες και διεθνές αναγνωρισμένες οδηγίες δεν υπάρχουν.

Η Ψυχογενής Ανορεξία (ΨΑ) και τα κριτήρια διάγνωσής της ορίζονται από το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) [1] και το International Classification of Diseases 11<sup>th</sup> Revision (ICD-11) [2]. Είναι χρόνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται κυρίως από μειωμένη πρόσληψη τροφής συνοδευόμενη από διαταραχή της εικόνας του σώματος, έντονο φόβο πάχυνσης ή απόκτησης Σωματικού Βάρους (ΣΒ). Εξιδεικευτές της ΨΑ αποτελούν ο περιορισμός πρόσληψης τροφής (περιοριστικού τύπου) και καθαρτικές συμπεριφορές (καθαρτικού τύπου). Η βαρύτητά τους ορίζεται από το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ). Ο επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη κυμαίνεται περίπου από 1-4 % και 0,3 % για τις γυναίκες και τους άνδρες αντίστοιχα [3]. Έτσι, τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται μια ανοδική τάση καταγραφών ασθενών με ΨΑ. Όμως, αυτό στην πραγματικότητα οφείλεται στην βελτιστοποίηση της ανίχνευσης της διαταραχής ενώ φαίνεται ότι η επίπτωση παραμένει σταθερή.

Οι ιατρικές επιπλοκές των ασθενών ποικίλουν του βαθμού της υποθρεψίας. Αρχικά, σωματικές μεταβολές υφίστανται ως απάντηση της ομοιοστασίας για τη διατήρηση των ομαλών λειτουργιών των οργάνων του σώματος. Όμως, ο χρόνιος υποσιτισμός μπορεί να πλήξει όλα τα βιολογικά συστήματα (Καρδιαγγειακό, Κεντρικό και Περιφερικό Νευρικό, Αναπνευστικό, Πεπτικό, Ενδοκρινικό καθώς και άλλα) [4-6]. Οι ασθενείς με καθαρτικές συμπεριφορές βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο λόγω των έντονων ηλεκτρολυτικών διαταραχών με επικίνδυνες-αιφνίδιες επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Οι ασθενείς με ΔΠΤ εμφανίζουν χαμηλό αποτέλεσμα σε θεραπείες (κυρίως εξωνοσοκομειακές), μεγάλα ποσοστά υποτροπών, υψηλά ποσοστά αποχώρησης από την θεραπεία, συννοσηρότητες τόσο οργανικές όσο και ψυχιατρικές και υψηλή θνησιμότητα κυρίως στις νέες ηλικίες αλλά και σε σχέση με τις υπόλοιπες ψυχιατρικές διαταραχές [7,8]. Επίσης, χαρακτηρίζεται και ως «εγωσυντονικές διαταραχές», δηλαδή ο υποσιτισμός αναγνωρίζεται ως δημιούργημα του δικού τους ψυχισμού ως δικής της επιλογή, με αδυναμία αναγνώρισης της διαταραχής και των επιπλοκών της.

Όσον αφορά την θεραπεία, δεν υπάρχουν «evidence-based» δεδομένα για χρήση φαρμακευτική αγωγή [9,10]. Οι ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις έχουν συγκριθεί ως προς τη συνεισφορά τους στη βελτίωση της

πορεία της διαταραχής. Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπείας (ΓΣΘ/Cognitive Behavioral Therapy-CBT), Διαλεκτική Συμπεριφορική Θεραπεία (ΔΣΘ/ Dialectical Behavior Therapy-DBT), συστημικού τύπου-οικογενειακή θεραπεία (Maudsley Model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults) λαμβάνουν σημαντικό χώρο στην πορεία της νόσου/θεραπεία χωρίς όμως να αποκλείονται βέβαια και ψυχοδυναμικού τύπου, στο πλαίσιο της πολυδύναμης/διεπιστημονικής παρέμβασης/ομάδας [11–14]. Η θεραπεία, που σε μερικές μελέτες αναφέρεται ως «βασική θεραπεία» ή «θεραπεία κλειδί», είναι η αποκατάσταση της διατροφής και κατά συνέπεια του ΣΒ σε συνδυασμό με CBT, DBT και οικογενειακή θεραπεία [15]. Μελέτες έχουν αναδείξει ότι η έναρξη της τροφής (και κατά συνέπεια η σταδιακή αύξηση του ΣΒ) έχει ως συνέπεια νευροψυχολογικές και δομικές μεταβολές του εγκεφάλου, οφειλόμενες στον υποσιτισμό, με αποτέλεσμα την καλύτερη γνωστική λειτουργία [16,17]. Στο πλαίσιο της υποθρεψιάς, πλην των επιπτώσεων της μειωμένης πρόσληψης μακροκροθρεπτικών συστατικών, δεν είναι λίγες και οι ελλείψεις σε μικροσυστατικών (βιταμίνες, μέταλλα και ιχνοστοιχεία). Ως αποτέλεσμα αυτών αποτελούν οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές και ελλείψεις της βιταμίνης Α, του συμπλέγματος Β (θειαμίνης [B1], ριβοφλαβίνης [B2], πυριδοξίνης [B6], φυλλικού οξέος [B9], κοβαλαμίνης [B12]), C, D, E, K και των ιχνοστοιχείων ασβεστίου, σιδήρου, ψευδαργύρου και μερικές φορές σεληνίου [18]. Αν και θεωρείται ψυχιατρική διαταραχή, μία τελευταία μελέτη Genome-Wide Association Study (GWAS) αναδεικνύει την έντονη επίδραση της βιολογίας στη ΨΑ η οποία χαρακτηρίζεται ως μεταβο(λο)-ψυχιατρική διαταραχή (metabo-psychiatric disorder) όπου οι μεταβολικές αλλαγές (γλυκαιμία, λιπίδια και ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά) ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα κοινών παραλλαγών που σχετίζονται με τον δείκτη μάζας σώματος) είναι σύντομες με την βαρύτητα της διαταραχής και το γενετικό προφίλ [19]. Τέλος, μελέτη του 2019 σε μεγάλη πληθυσμιακή τυχαιοποιημένα επιλεγμένο δείγμα στη Σουηδία σημειώνει η κλινική διάγνωση της ΨΑ και της Ψυχογενούς Βουλιμίας (ΨΒ), συμπεριλαμβανομένου γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, έχει κληρονομικότητα περίπου της τάξεως του 50% [20].

Ως εκ τούτου, η συγκέντρωση της συνολική πληροφορίας ως προς τους βιοδείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση των ΔΠΤ θα ήταν ένα εργαλείο χρήσιμο ως προς την ανάδειξη των σημαντικότερων από αυτών καθώς και την διάκριση αυτών που θα ήταν δυνατόν να χαρακτηρίσουν την πορεία της νόσου. Η εργασία θα επικεντρωθεί στους βιοδείκτες της ΨΑ.

## 1.2 Υποσιτισμός και επίδραση στη βιολογία και στη συμπεριφορά – Minnesota Starvation Experiment (MSE) & Japanese Prisoners of War (JPW)

Ο ορισμός της ασιτίας δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος. Επηρεάζεται από κοινωνικούς, θρησκευτικούς, πολιτισμικούς παράγοντες καθώς και από την εκάστοτε εποχή-αιώνα. Παρ' όλα αυτά, η δυσθρεψία αποτελεί την «ομπρέλα» που περιλαμβάνει όλες τα δυσλειτουργικά φάσματα σίτισης και στην βιβλιογραφία συναντάται ως «malnutrition». Η American Society of Parental and Enteral Nutrition (ASPEN) [21] ορίζει τον υποσιτισμό όπως φαίνεται από τον παρακάτω πίνακα.

### **Πίνακας 1:** Ορισμός δυσθρεψίας σύμφωνα με την ASPEN

---

**Υποσιτισμός στους ενήλικες:** Ορίζεται ως οξεία, υπο-οξεία ή χρόνια κατάσταση διατροφής, στην οποία ένας συνδυασμός διαφόρων βαθμών υπερσίτισης ή υποσιτισμού με ή χωρίς φλεγμονώδη δραστηριότητα έχει οδηγήσει σε αλλαγή στη σύνθεση του σώματος και μειωμένη λειτουργία. Συγκεκριμένα:

- 1) Υποσιτισμός που σχετίζεται με την πείνα: χρόνια ασιτία χωρίς φλεγμονή (π.χ. ψυχογενής ανορεξία)
- 2) Χρόνιος υποσιτισμός που σχετίζεται με ασθένεια ή φλεγμονή, είναι χρόνια και με ήπιο έως μέτριο βαθμό (π.χ. ανεπάρκεια οργάνων, καρκίνος του παγκρέατος, ρευματοειδής αρθρίτιδα ή σαρκοπενική παχυσαρκία) και
- 3) Οξεία νόσος ή υποσιτισμός που σχετίζεται με τραυματισμό: η φλεγμονή είναι οξεία και σοβαρού βαθμού (π.χ. σοβαρά εγκαύματα λοίμωξης, κλειστού τύπου τραύμα στο κεφάλι)

---

**Υποσιτισμός στα παιδιά:** Ορίζεται ως μια ανισορροπία μεταξύ των διατροφικών αναγκών και της πρόσληψης, με αποτέλεσμα σωρευτικά ελλείμματα ενέργειας, πρωτεϊνών ή μικροθρεπτικών συστατικών που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ανάπτυξη, την εξέλιξη σε λειτουργίες και ικανότητες και άλλα σχετικά αποτελέσματα. Με βάση την αιτιολογία του, ο υποσιτισμός είτε:

1. Σχετίζεται με ασθένειες (1 ή περισσότερες ασθένειες / τραυματισμοί που οδηγούν άμεσα σε ανισορροπία θρεπτικών συστατικών) ή
2. Προκαλούνται από περιβαλλοντικούς / συμπεριφορικούς παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένη πρόσληψη / κατανάλωση (ή και τα δύο)

---

*ASPEN 2018 (μεταφρασμένο)*

Το κριτήριο 1 για τους ενήλικες και το 2 για τα παιδιά αποτελούν τα κριτήρια που χαρακτηρίζουν την ΨΑ. Οι πρώτες αναφορές (πρότυπες) στη μελέτη της υποθρεψίας και της επίδρασή της στην παθολογία και στην

ψυχοπαθολογική συμπτωματολογία έγιναν κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> Παγκοσμίου πολέμου, τονίζοντας την σημαντικότητα της επανασίτισης [22]. Δύο είναι οι μελέτες (προοπτικές κλινικές μελέτες υποσιτισμού και επανασίτισης) που χαρακτηρίζουν τα συμπτώματα αυτά. Η μία από τον Ancel Keys [23] όπου διεξήγαγε μία Αμερικανών στρατιωτών και τον Maurice A. Schnitker [24] όπου συνέλλεξε τις πληροφορίες από μία όμοια μελέτη σε φυλακισμένους Ιάπωνες στρατιώτες. Από τη σκοπιά της βιοηθικής και της δεοντολογίας, αυτές οι μελέτες αποτελούν ανήθικες και δεν διέπονται από τη διακήρυξη του Helsinki [25] αφού υπογράφηκε το 1961 για 1<sup>η</sup> φορά. Παρ' όλα αυτά, οι συμμετέχοντες ήταν συνεργάσιμοι, με τους Αμερικανούς να συμμετέχουν εθελοντικά, όπως και οι Ιάπωνες φυλακισμένοι και οι παρακαταθήκη των πληροφοριών της επίδρασης του υποσιτισμού μάλλον μοναδικές.

### 1.2.1 Βιολογικές μεταβολές κατά τη δυσθρεψία

Η επίδραση του υποσιτισμού στη φυσιολογία του ανθρώπινου οργανισμού έχει μελετηθεί εις βάθος μέσα στα χρόνια και σε διάφορες διαστάσεις [26–28]. Όμως, οι δύο προαναφερθείσες μελέτες, εκτός από την διαδικασία της επανασίτισης και τις μεταβολές σε διάφορους ανθρωπομετρικούς και βιοχημικούς δείκτες, μελέτησαν και την επίδραση του υποσιτισμού σε διάφορα επίπεδα.

**Πίνακας 2:** Βασικά χαρακτηριστικά των πρωτοκόλλων MSE και JPW

	<b>MSE</b>	<b>JPW</b>
<b>Είδος μελέτης</b>	Προοπτική μελέτη υποσιτισμού-επανασίτισης	Προοπτική μελέτη επανασίτισης ασθενών - μαρτύρων
<b>Πληθυσμός</b>	Αμερικανοί άνδρες στρατιώτες υγιούς ΣΒ	Ιάπωνες άνδρες στρατιώτες χαμηλού ΣΒ
<b>Αριθμός Δείγματος</b>	32 / Άνδρες	25 / Άνδρες
<b>Ηλικία</b>	20 – 33	21 - 49
<b>Περίοδος υποσιτισμού</b>	6 μήνες	5 - 6 μήνες
<b>Θερμίδες κατά την περίοδο του υποσιτισμού</b>	1,930 - 2,940 Kcal	800 - 1000 Kcal <sup>α</sup>
<b>ΣΒ <sup>β</sup></b>	69.26 kg	49.89 - 54.43 kg <sup>γ</sup>
<b>Απώλεια ΣΒ <sup>β</sup></b>	16,63 kg ( $\approx$ 25% του αρχικού)	18.14 - 22.67 kg <sup>δ</sup> ( $\approx$ 50% του αρχικού)
<b>Περίοδος επανασίτισης</b>	3 μήνες	1 ½ μήνες



Θερμίδες κατά την περίοδο της επανασίτισης	3200 Kcal	3400 Kcal
Πειραματικές δοκιμασίες	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Φυσική εξέταση</li> <li>▪ Βιοχημικές – Αιματολογικές αναλύσεις</li> <li>▪ Λειτουργία καρδιάς ακοής, όρασης</li> <li>▪ Σωματικό λίπος</li> <li>▪ Άλιπης μάζα σώματος</li> <li>▪ Αριθμός σπερματοζωαρίων</li> <li>▪ Ψυχομετρικές δοκιμασίες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Φυσική εξέταση</li> <li>▪ Βιοχημικές – Αιματολογικές αναλύσεις</li> <li>▪ Λειτουργία καρδιάς ακοής, όρασης</li> </ul>

<sup>a</sup> Μέση ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη ως κρατούμενοι και πριν την έναρξη της παρέμβασης

<sup>b</sup> Το ΣΒ είναι εκφρασμένο ως μέση τιμή

<sup>γ</sup> Αυτοαναφερόμενο υγιές ΣΒ

<sup>δ</sup> Μέση απώλεια αυτοαναφερόμενου προς παρόντος ΣΒ

Όλα τα ΣΒ αποτελούν μετατροπή από rounds σε kg

Ο πίνακας στο Παράρτημα I περιγράφει τη μεθοδολογία των δύο πρωτοκόλλων. Τα αποτελέσματα αυτών όμως δεν είναι συγκρίσιμα μεταξύ τους, λόγω ετερογένειας της μεθοδολογίας αλλά και των διαφορετικών πληθυσμών. Μία σημαντική διαφορά των δύο πρωτοκόλλων ήταν ότι στην μελέτη MSE οι εθελοντές υποσιτίστηκαν σύμφωνα με τις ανάγκες προς μελέτη αξιολόγησης της επανασίτισης των Αμερικανών στρατιωτών (το βάρος με το οποίο γυρνούσαν από τον πόλεμο) και την φτώχεια που κυρίευε τότε την Ευρώπη (μειωμένη αγοραστική δύναμη και διαθεσιμότητα τροφής) ενώ στην μελέτη με τους Ιάπωνες στρατιώτες, οι εθελοντές ήταν ήδη υποσιτισμένοι. Αυτή η διαφορά αποτελεί καθοριστική διότι το είδος του υποσιτισμού και οι συνθήκες αυτού έχουν ως αποτελέσματα την διαφορετική χρήση υποστρωμάτων για την παραγωγή ενέργειας και διατήρησης της ομοιοστασίας [29–32]. Ωστόσο, όσον αφορά τα κλινικά συμπτώματα του υποσιτισμού τα αποτελέσματα ήταν κοινά. Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται το σύνολο των συμπτωμάτων αυτών [23,24,33–35]. Σημαντικότερη συμπτωματολογία ως προς τον υποσιτισμό αποτελούν το καρδιολογικό, γαστρεντερολογικό και το μυϊκό σύστημα. Τα ευρήματα αυτά είναι πλήρως σύντονα με τα συμπτώματα των ασθενών με ΨΑ [6]. Πληροφορίες για τις μεταβολές σε βιοχημικούς δείκτες αντλήθηκαν μόνο από την μελέτη των Ιαπώνων φυλακισμένων. Όλοι εμφάνισαν αναιμία χωρίς παρουσία αιμορραγίας, υποπρωτεϊναιμία στον ορό του αίματος, μη φυσιολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας και ενδείξεις μειωμένης εντερικής απορρόφησης. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, δεν αναδείχθηκαν

μεταβολές του αιματοκρίτη, του ρυθμός καθίζησης των ερυθροκυττάρων, των εξετάσεων ούρων και κοπράνων, των επιπέδων χλωριούχου του αίματος, στο τεστ ανοχής γλυκόζης, στο βασικό μεταβολικό ρυθμό, της κρεατίνης των ούρων, της καρδιάς και κυκλοφορικού συστήματος (δηλαδή χρόνος κυκλοφορίας του αίματος), έκκριση χολερυθρίνης και δοκιμές νεφρικής λειτουργίας, ενώ απέτυχαν να αναδείξουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ατόμων με οίδημα σε σύγκριση αυτών χωρίς. Η μόνη ουσιαστική διαφορά μεταξύ των οιδηματικών και μη οιδηματικών ασθενών ήταν η σταθερά μειωμένη χοληστερόλη στο αίμα στην ομάδα χωρίς οίδημα, η οποία επέστρεψε αρκετά γρήγορα στο φυσιολογικό έπειτα από την διατροφική θεραπεία.

Μεταγενέστερα του 2<sup>ου</sup> Παγκοσμίου Πολέμου, προοπτικές μελέτες με φυλακισμένους αξιολόγησαν τις επιπλοκές του υποσιτισμού και τα αποτελέσματα της επανασίτισης σε σύγκριση αυτά των μελετών των υπόλοιπων ηπείρων παρουσιάζοντας και ελλείψεις διάφορων μικροσυστατικών [36]. Πιο συγκεκριμένα, φυλακισμένοι Ινδιάνοι παρουσίασαν κοινές επιπλοκές με των φυλακισμένων σε Ευρωπαϊκές φυλακές σε τρία σημεία: 1) Υπάρχουσα αναιμία μακροκυτταρικού τύπου παρά νορμοκυτταρικού, 2) Η διάρροια είχε μικρότερη συχνότητα και 3) Η επίπτωση νευροπαθειών ήταν πολύ υψηλή [37]. Σε όλες τις παραπάνω μελέτες, η επανασίτιση επέφερε καθολική ύφεση των κλινικών συμπτωμάτων του υποσιτισμού.

## **1.3 Συμπεριφορικές και ψυχολογικές μεταβολές κατά τη δυσθρεψία**

### *1.3.1 Μεταβολές κατά τον υποσιτισμό*

Ο Keys και οι συνεργάτες του [38], εκτός από τις επιδράσεις του υποσιτισμού-επανασίτισης στην ανθρώπινη φυσιολογία μελέτησε και την επίδραση στην ψυχολογία παρουσιάζοντας εντυπωσιακά αποτελέσματα, κλινικά σημεία και συμπτώματα τα οποία έχουν κοινά στοιχεία με αυτά των ασθενών με ΨΑ [39].

Οι άνδρες παραπονιόντουσαν ότι ένιωθαν «γέροι» και κόπωση συνεχώς. Έπειτα, η κόπωση μετατράπηκε σε ένα είδος ψυχικής απάθειας. Πριν τον υποσιτισμό, οι άνδρες είχαν ισχυρές πολιτικές απόψεις, αλλά καθώς ο υποσιτισμός συνέχιζε οι απόψεις τους και οι συζητήσεις για την πολιτική έχαναν το ενδιαφέρον τους. Επίσης, έχασαν το ενδιαφέρον τους για σεξουαλική επαφή. Το φαγητό έγινε η βασική και πρωτεύουσα ενασχόληση. Μερικοί από τους άντρες διάβαζαν εμμονικά βιβλία μαγειρικής, κοιτάζοντας έντονα τις φωτογραφίες με φαγητά, «σχεδόν με πορνογραφική εμμονή» (pornographic obsession) όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Keys. Οι ώρες γευμάτων έγιναν η εξέχουσα στιγμή της ημέρας τους. Γίνονταν ευερέθιστοι εάν το φαγητό δεν τους σερβίρονταν τους στην ώρα του ή εάν υπήρχε καθυστέρηση στο σερβίρισμά του. Η έντονη επιθυμία για φαγητό επηρέασε και την γεύση τους. Αν και το φαγητό ήταν

ουδέτερο-ήπιο γευστικά, για τους άντρες ήταν νόστιμο. Κατανάλωναν το γεύμα αργά, απολαμβάνοντας κάθε μπουκιά. Συχνά αναμίγνυαν τα γεύματά τους με νερό, δίνοντας του μια μορφή σούπας, και το επιχείρημα αυτής της συμπεριφοράς ήταν η αύξηση της ποσότητας του γεύματος ώστε να φαίνεται μεγαλύτερη. Μεταξύ των δύο γευμάτων, επιτρεπόταν απεριόριστη μάσηση τσίχλας, η κατανάλωση νερού και μαύρο καφέ. Ως εκ τούτου, μερικοί κατανάλωσαν έως και 40 πακέτα τσίχλας την ημέρα ενώ του καφέ έως και 15 φλιτζάνια την ημέρα. Παρ' όλες τις βιολογικές και ψυχολογικές αλλαγές, οι άντρες στο μυαλό τους δεν αντιλαμβάνονταν ότι ήταν υπερβολικά λεπτοί. Στην πραγματικότητα, άρχισαν να σκέφτονται ότι οι υπόλοιποι φαινόταν πολύ παχύς, και όχι αυτοί πολύ αδύνατοι [34].

### *1.3.2 Μεταβολές κατά την επανασίτιση*

Καθώς η φάση του υποσιτισμού πλησίαζε στο τέλος, οι εθελοντές φαντασιώνονταν τα γεύματα που θα κατανάλωναν. Αν και ήταν τώρα στη φάση διατροφικής αποκατάστασης, ο Keys δεν αύξησε σημαντικά τα επίπεδα διατροφής τους. Αντ' αυτού, τους χωρίζει σε τέσσερις υποομάδες οι οποίες έλαβαν 400, 800, 1200 ή 1600 περισσότερες θερμίδες από αυτές που κατανάλωναν και την περίοδο του υποσιτισμού. Σκοπός αυτής της ομαδοποίησης της διατροφικής παρέμβασης έγινε διότι ήθελε για να διερευνήσει τη βέλτιστη ποσότητα των καταναλισκόμενων θερμίδων για αποκατάσταση του βάρους, αφού οι στρατιώτες γυρνώντας από τον πόλεμο είτε δυσκολευόντουσαν να ανακτήσουν το ΣΒ τους είτε πέθαιναν από σύνδρομο επανασίτισης. Όμως για τους εθελοντές και ειδικά αυτούς που ανήκαν στην ομάδα που κατανάλωναν τις χαμηλότερες θερμίδες η αίσθησή τους ήταν ότι κατανάλωναν λίγο περισσότερο φαγητό από ότι πριν. Ένωσαν συνέχεια το αίσθημα της πείνας.

Το τελευταίο γεύμα της μελέτης έγινε στις 20 Οκτωβρίου 1945. Οι άντρες είχαν ολοκληρώσει το πρωτόκολλο και ήταν ελεύθεροι να αποχωρήσουν και να φάνε όσο επιθυμούσαν οι ίδιοι. Ωστόσο, ο Keys έπεισε δώδεκα από αυτούς να παραμείνουν στο εργαστήριο για άλλες οκτώ εβδομάδες, ώστε να τους παρακολουθεί κατά τη διάρκεια μιας φάσης «απεριόριστης αποκατάστασης». Ελεύθεροι σίτισης πλέον, ο Keys παρατήρησε ότι αυτοί οι άντρες καταναλώνουν πάνω από 5000 θερμίδες την ημέρα, κατά μέσο όρο. Περιστασιακά, μερικοί από αυτούς κατανάλωναν έως και 11.500 θερμίδες σε μια μέρα. Για πολλούς μήνες, οι άνδρες ανέφεραν ότι είχαν μια αίσθηση πείνας που δεν μπορούσαν να ικανοποιήσουν, ανεξάρτητα από το πόσο έτρωγαν.

Μέχρι και σήμερα, αυτή η μελέτη παραμένει η πιο ολοκληρωμένη επιστημονική εξέταση των επιπτώσεων του υποσιτισμού-πείνας. Η έκθεση Keys του υπογράμμισε τον βαθμό στον οποίο αυτό που καταναλώνουμε μπορεί να αλλάξει τόσο το μυαλό όσο και το σώμα. Ωστόσο, άντλησε επίσης ένα αισιόδοξο μάθημα από το πείραμα. Τα δεδομένα του αποκάλυψαν ότι η πείνα δεν φαίνεται να έχει σημαντικές, μακροπρόθεσμες

αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία. «Το ανθρώπινο σώμα προφανώς σχεδιάστηκε από την εξέλιξη για να αντέχει σε μεγάλες περιόδους χωρίς φαγητό» όπως ανέφερε ο ίδιος. Όσον αφορά του εθελοντές της μελέτης, πολλοί συνέχισαν το βίο τους επιδιώκοντας ανθρωπιστικές προσπάθειες όπως ένιωσαν με τη συμμετοχή τους στο πείραμα MSE. Από αυτούς τους, 18 επιζώντες συμμετείχαν σε μία συνέντευξη ως μέρος ενός προγράμματος προφορικής ιστορίας σχετικά με το πείραμα [40]. Παραδέχτηκαν ότι υπήρξαν καθυστερημένες συνέπειες του πειράματος που συνάντησαν μεταγενέστερα. Για πολλά χρόνια στοιχειώθηκαν από το φόβο ότι η τροφή θα μπορούσε να εξαλειφθεί ξανά από αυτούς. Έως τώρα, αυτό το πρωτόκολλο είναι ίσως το μόνο που έδειξε ξεκάθαρα ο υποσιτισμός-πεινά μπορεί να είναι ανεξάρτητα υπεύθυνη για την εμφάνιση μιας σειράς ψυχικών διαταραχών όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η υποχονδρίαση. Επιπροσθέτως, από αυτή τη μελέτη παρουσιάζεται μια σαφής σχέση μεταξύ της μείωσης της άλιπης μάζας και της σχετιζόμενης νοσηρότητας με την πρωτεϊνικό-θερμιδική δυσθρεψία [41].

### *1.3.3 Ψυχοπαθολογική συμπτωματολογία εθελοντή του πειράματος MSE κατά τον υποσιτισμό και την επανασίτιση: Σύντομη παρουσίαση ιστορικού προς ψυχοπαθολογική ανάλυση*

Στις πρώτες εβδομάδες του υποσιτισμού εμφανίστηκαν, ο 24χρονος Franklin Watkins (FW) παρουσίασε σημεία και συμπτώματα σχετιζόμενα με την μείωση της καναλισκόμενης τροφής.

Αν και όλοι φαινόταν πλήρως αφοσιωμένοι στο πείραμα, αφού η συμμετοχή ήταν εθελοντική, η εξαπάτηση έγινε ένα σημαντικό ζήτημα καθώς παρουσιάστηκε μια σχεδόν ανεξέλεγκτη παρόρμηση για αναζήτηση τροφής. Γι' αυτό ο Keys επέβαλε το «σύστημα των φίλων» (buddy system), όπου δεν επιτρεπόταν σε κανένα να αποχωρήσει από το εργαστήριο, παρά μόνο εάν συνοδεύονταν από έναν συνοδό. Το άγχος αποδείχθηκε πάρα πολύ για έναν από τους εθελοντές τον 24 ετών FW.

«Ο FW άρχισε να έχει έντονα, ενοχλητικά όνειρα κανιβαλισμού στο οποίο έτρωγε τη σάρκα ενός ηλικιωμένου. Σε εξόδους από το εργαστήριο προς την πόλη (προτού εφαρμοστεί το σύστημα των φίλων), ο FW κατανάλωνε κρυφά γάλα και sundaes (ένα γλυκό που αποτελείται από παγωτό και διάφορα άλλα υλικά όπως φρούτα, ξηροί καρποί, σιρόπι και σαντιγί). Τελικά, ο Keys ανακάλυψε την απάτη του FW, τον έφερε αντιμέτωπο με τις συγκυρίες όπου και αυτός ξέσπασε λυγμούς. Στη συνέχεια, ο FW εξοργίστηκε και απείλησε ότι θα σκοτώσει τον Keys και ότι έπειτα θα αυτοκτονήσει. Ο Keys αμέσως τον έβγαλε από το πείραμα και τον παρέπεμψε για νοσηλεία στην ψυχιατρική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου. Εκεί, μετά από λίγες μέρες επανασίτισης, η ψυχοπαθολογική συμπτωματολογία που επάχθηκε από τη στέρηση τροφής υποχώρησε πλήρως οπότε και πήρε εξιτήριο» [34].

**Πίνακας 3:** Ψυχοπαθολογική ανάλυση FW σύμφωνα με την Εξέταση Ψυχικής Κατάστασης (Mental Status Examination)

---

**Εξέταση Ψυχικής Κατάστασης**

---

A) Πριν την νοσηλεία στην ψυχιατρική κλινική ο ασθενής εμφάνισε:

Διαταραχή Συναισθηματικότητας:

- Άγχος μη προσδιορισμένο από το ιστορικό («Το άγχος αποδείχθηκε πάρα πολύ για έναν από τους εθελοντές τον 24 ετών FW)

Διαταραχή Συμπεριφοράς:

- Παρόρμηση - επιθετικότητα («εξοργίστηκε και απείλησε ότι θα σκοτώσει τον Keys»)

Διαταραχές Σκέψης – Περιεχομένου:

- Αυτοκτονικός ιδεασμός («και ότι έπειτα θα αυτοκτονήσει»)

Πρόσθετες πληροφορίες:

- Μη συμμόρφωση με το πρωτόκολλο («Αν και όλοι φαινόταν πλήρως αφοσιωμένοι στο πείραμα, αφού η συμμετοχή ήταν εθελοντική... ο FW κατανάλωνε κρυφά γάλα και sundaes»)
- Όνειρα με κακόβουλο περιεχόμενο - Εφιάλτες (έντονα, ενοχλητικά όνειρα κανιβαλισμού στο οποίο έτρωγε τη σάρκα ενός ηλικιωμένου»)
- Αυξημένη όρεξη («ο FW κατανάλωνε κρυφά γάλα και sundaes»)

B) Μετά τη νοσηλεία και την επανασίτιση τα συμπτώματα υποχώρησαν πλήρως

---

Τα στοιχεία που δίνονται από το παραπάνω ιστορικό περιγράφουν δύο περιόδους όπου κατά την 1<sup>η</sup>, την περίοδο υποσιτισμού, ο άντρας εμφανίζει συμπεριφορά που δεν είναι σύντονη με αυτή της έναρξης του πειράματος και 2<sup>η</sup> περίοδος τη νοσηλεία και το εξιτήριο. Τα σημεία - συμπτώματα προς ψυχοπαθολογική ανάλυση ώστε να διεξαχθεί ορθή διαφοροδιάγνωση αφενός είναι ελλιπή, αφετέρου παρουσιάζονται ως σημαντικής αξίας συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη συμπεριφορά του εθελοντή (πίνακας 3) δεδομένου ότι η συμπεριφορά τους άλλαξε από την αυτή πριν την έναρξη του πρωτοκόλλου. Με όσα τουλάχιστον δεδομένα είναι διαθέσιμα, ο άνδρας παρουσιάζει διάφορα μη ειδικά συμπτώματα για συγκεκριμένη διαταραχή. Κατά DSM – 5 θα χαρακτηριζόταν ως: Άλλη προσδιορισμένη Ψυχική Διαταραχή οφειλόμενη σε άλλη σωματική κατάσταση (F06.8) [1] όπου αυτό δικαιολογείται από την 2<sup>η</sup> περίοδο του ιστορικού όπου τα συμπτώματα αίρονται έπειτα της νοσηλείας και της επανασίτισης του εθελοντή το οποίο προσδίδει αξία στην διάγνωση F06.8 αφού αντανακλά πλήρως την επίδραση του υποσιτισμού στην παρούσα ψυχοπαθολογία.

## 1.4 Ομοιότητες μεταξύ των εθελοντών του MSE και JPW με ασθενείς με Ψυχογενή Ανορεξία

Δύο εργασίες που προέκυψαν από το πρωτόκολλο MSE αφορούσαν τη φύση των αλλαγών της προσωπικότητας. Ανέδειξαν την αυξημένη βαθμολογία στην ψυχονευρωτική τριάδα της κλίμακας Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI), που περιλάμβανε την υποχονδρίαση, την κατάθλιψη και την υστερία. Μια λεπτομερής ανάλυση του αντικειμένου των απαντήσεων έδειξε ότι δεν υπήρχαν θεμελιώδεις διαφορές μεταξύ του είδους των απαντήσεων που δόθηκαν από τα άτομα όπου υποσιτίστηκαν σε σχέση με ασθενείς με κλινική διάγνωση ψυχονευρώσεων. Η επίδραση του υποσιτισμού θεωρήθηκε ως ο παράγοντας που προκάλεσε τη ψυχονεύρωση, η οποία ψυχοπαθολογία αποδράμην πλήρως με την επανασίτιση. Επίσης, οι εθελοντές εμφάνισαν τελετουργικές συμπεριφορές και έντονα ψυχαναγκαστικά στοιχεία κατά τη διάρκεια του υποσιτισμού (όπως η τήρηση κατά γράμμα του καθημερινού πλάνου σίτισης) [42]. Το ιατρικό προφίλ των ασθενών και των δυο πρωτοκόλλων είχαν πολλά κοινά σημεία εκ των οποίων κύριες εκδηλώσεις εντοπίζονται κυρίως στο καρδιαγγειακό, στο μυϊκό και στο αιμοποιητικό (βλέπε παράρτημα I πίνακα) οι οποίες συντελούν τις βασικές οργανικές εκδηλώσεις των ασθενών με ΨΑ [6].

Ως προς την προσωπικότητα, μια μετα-ανάλυση δίνει στοιχεία για τα χαρακτηριστικά του ταπεραμέντου (αναζήτηση του καινούργιου, αποφυγή βλάβης, εξάρτηση από την ανταμοιβή και επιμονή). Στο φάσμα των ΔΠΤ, η επιμονή και η αποφυγή βλάβης εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα οι ασθενείς με ΨΑ. Επίσης, η αποφυγή βλάβης ήταν σημαντικά χαμηλότερη και η εξάρτηση από την ανταμοιβή ήταν σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που είχαν αναρρώσει από ΨΑ [43]. Ομαδικές συγκρίσεις για τις ιδεοληπτικές πεποιθήσεις ανέδειξαν για τους ασθενείς υψηλά σκορ στη μισαλλοδοξία-μη ανοχή της αβεβαιότητας («intolerance of uncertainty»), την υπερεκτίμηση της απειλής και τη τελειοθηρία. Οι ασθενείς με ΔΠΤ σημείωσαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία από τους μάρτυρες για αυτές τις τρεις μεταβλητές [44]. Τέλος, σε ασθενείς με ΨΑ παρατηρούνται υψηλά ποσοστά διαταραχών προσωπικότητας είτε ως προνοσηρά χαρακτηριστικά είτε ως αποτέλεσμα της ίδια της διαταραχής. Σε μία μελέτη 29 ασθενών όπου είχαν νοσηλευθεί σε ψυχιατρική κλινική για ενδοσκοκομειακή θεραπεία στα 17 τους έτη, εντοπίστηκαν ως ενήλικες πλέον και αξιολογήθηκαν εκ νέου τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας τους με μία ομάδα ελέγχου (29 άτομα). Από αυτούς, οι 11 εμφάνιζαν ακόμα ενεργή συμπτωματολογία ΨΑ ενώ οι 18 είχαν πλήρως αναρρώσει. Αυτοί οι 11 ασθενείς σημείωσαν υψηλότερη βαθμολογία σε όλες τις διαταραχές προσωπικότητας του άξονα I του DSM (παρανοϊκή, σχιζοειδής και σχιζότυπη) σε σύγκριση με τους ιαθέντες και τους μάρτυρες χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των 3 ομάδων. Στον άξονα

II, οι ασθενείς εμφάνιζαν υψηλές βαθμολογίες στα χαρακτηριστικά της ναρκισσιστικής και οριακής προσωπικότητας ενώ στον άξονα III εμφάνισαν στατιστικώς σημαντικά υψηλές βαθμολογίες για τα χαρακτηριστικά της αποφευκτικής, εξαρτητικής, και ψυχαναγκαστικής προσωπικότητας σε σχέση με την ομάδα ίασης και ελέγχου όπου μεταξύ τους οι τελευταίες δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά [44]. Σημαντικό να τονιστεί ότι η οριακή διαταραχή προσωπικότητας αποτελεί τη πιο συχνή συννοσηρότητα στις σε όλο το φάσμα των ψυχιατρικών διαταραχών [44].

Ως εκ τούτου, συγκριτικά από τις αναφορές στη βιβλιογραφία φαίνεται ότι ο υποσιτισμός επιφέρει αλλαγές στην προσωπικότητα (ή μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για υποσιτισμό [45]) με κύρια χαρακτηριστικά τον νευρωτισμό-οριακότητα, ιδεοψυχαναγκασμό και την τελειοθηρία παράλληλα με τις παθολογικές επιπλοκές όπου είναι ευρέως γνωστές.

## **2. Ειδικό Μέρος**

### **2.1 Σκοπός**

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι η συσσώρευση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αφορούμενοι στους βιοδείκτες που έχουν χρησιμοποιηθεί και αξιολογηθεί έως τώρα και αφορούν τη ΨΑ.

### **2.2 Μεθοδολογία**

#### *2.2.1 Χαρακτηριστικά του δείγματος μελέτης*

Οι συμμετέχοντες στις μελέτες ήταν ασθενείς με ΨΑ που αξιολογήθηκαν σύμφωνα με διαγνωστικά κριτήρια από διαφορετικές εκδόσεις του DSM-V ή του ICD-11. Παρ' όλα αυτά, στην μελέτη προστέθηκαν και ασθενείς όπου είχαν διαγνωστεί με κάποιο από προηγούμενα διαγνωστικά εργαλεία ταξινόμησης της ΨΑ (ICD-10, DSM-III, DSM-III-R) αφού η μόνη διαφορά για τη διάγνωσή της είναι ότι στο DSM-V πλέον έχει αφαιρεθεί το κριτήριο της παρουσίας αμηνόρροιας. Σχεδόν το σύνολο των μελετών ο ΔΜΣ των ασθενών είναι 12-14 kg/m<sup>2</sup> διότι κυρίως συμπεριελάμβανε ενδονοσοκομειακό δείγμα αφού βασικό κριτήριο για νοσηλεία είναι το χαμηλό ΣΒ.

#### *2.2.2 Στρατηγική αναζήτησης*

Αναζητήθηκαν άρθρα σε όλο τον όγκο της βιβλιογραφίας από τέσσερις βάσεις δεδομένων έως και τις 25 Ιανουαρίου του 2021. Η βάση δεδομένων ήταν το PubMed. Έπειτα, ακολούθησε δομημένη αναζήτηση με τις λέξεις κλειδιά ((anorexia nervosa OR "anorexia nervosa") AND (biomarker OR marker OR Neurotrophic

factors OR "Neurotrophic factors" OR Neurotrophin OR "Neurotrophin" OR transforming growth factor OR "transforming growth factor" OR TGF OR "TGF" Macrophage migration inhibitory factor OR "Macrophage migration inhibitory factor" OR MIF OR "MIF" OR Brain-derived neurotrophic factor OR "Brain-derived neurotrophic factor" OR BDNF OR "BDNF" OR Nerve growth factor OR "Nerve growth factor" OR NGF OR "NGF" OR Neurotrophin-3 OR "Neurotrophin-3" OR Neurotrophin-4 OR "Neurotrophin-4" OR IGF-1 OR "IGF-1" OR insulin-like growth factor 1 OR "insulin-like growth factor 1" OR insulin OR "insulin" OR vascular endothelial growth factor OR "vascular endothelial growth factor" OR VEGF OR "VEGF" OR fibroblast growth factor OR "fibroblast growth factor" OR FGF OR "FGF" OR platelet-derived growth factor OR "platelet-derived growth factor" OR PDGF OR "PDGF" OR pituitary adenylate cyclase-activating peptide OR "pituitary adenylate cyclase-activating peptide" OR PACAP OR "PACAP" OR Oxidative stress OR "Oxidative stress" OR IFN OR "IFN" OR interferon OR "interferon" OR cytokines OR "cytokines" OR TNF OR "TNF" OR Tumor necrosis factor OR "Tumor necrosis factor" OR interleukin OR "interleukin" OR IL OR "IL" OR growth hormone secretagogue OR "growth hormone secretagogue" OR ghrelin OR "ghrelin"). Λόγο περιορισμών του ΠΜΣ για τη συγγραφή της διπλωματικής εργασίας ως προς τον αριθμό της βιβλιογραφίας που μπορεί να προστεθεί στο κείμενο (μέγιστο 100), δεν ήταν δυνατή η αναζήτηση σε άλλη βάση δεδομένων.

### *2.2.3 Διαδικασία επιλογής άρθρων*

Για τον έλεγχο των επιλέξιμων μελετών, αρχικά αξιολογήθηκε το είδος των μελετών. Έπειτα προστέθηκαν στο πρόγραμμα Zotero, ελέγχθηκαν μόνο οι τίτλοι και περιλήψεις, και μετά από αυτήν την αρχική εξέταση, εξετάστηκαν τα πλήρη κείμενα.

### *2.2.4 Κριτήρια αποκλεισμού*

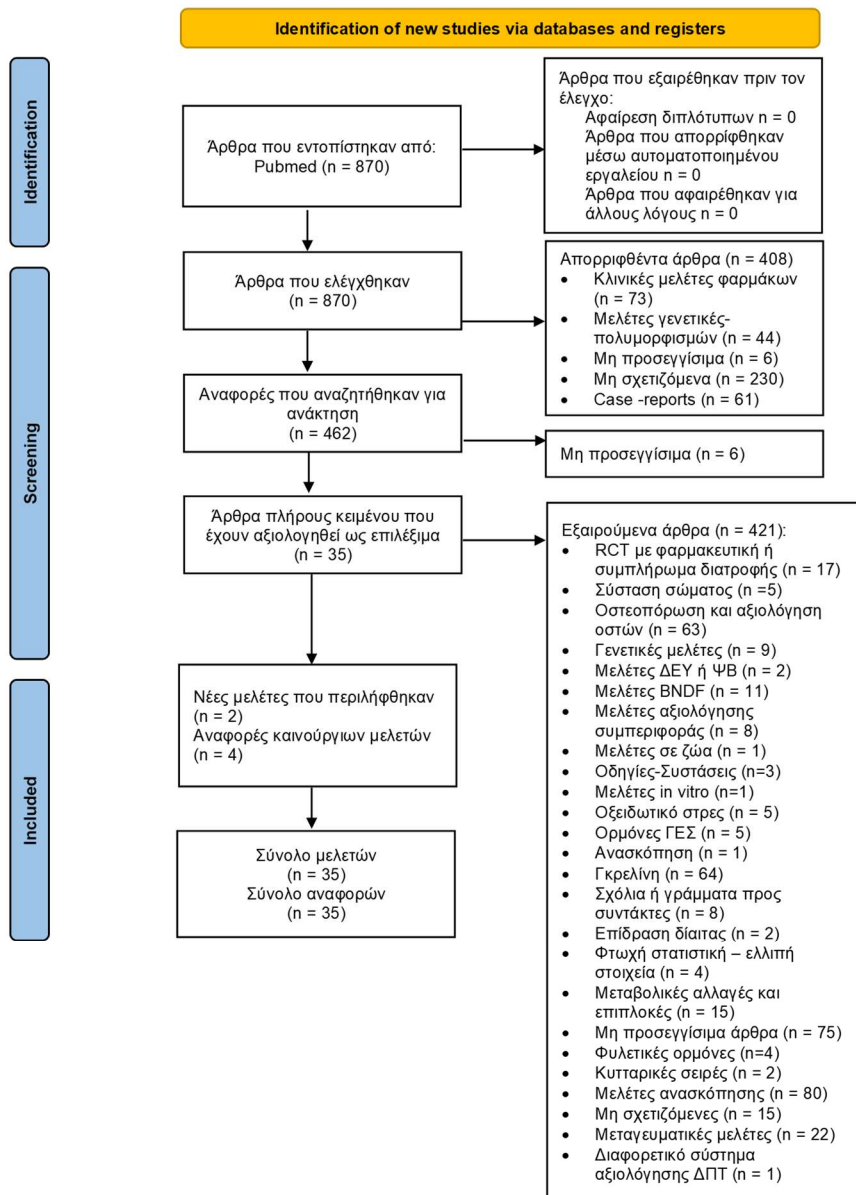
Κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν ώστε να η αναζήτηση να γίνει στοχευμένα. Έτσι, δεν συμπεριλήφθηκαν στην εργασία μελέτες όπου:

- 1) Οι βιοδείκτες μετρήθηκαν σε πειραματικά μοντέλα ζώων (είτε υγιών είτε ασθενών) όπου προσομοίαζαν την ΨΑ
- 2) Αποτελούσαν αναφορές ατομικών περιστατικών (case study report)
- 3) Άρθρα-Σχολιασμοί (commentary)
- 4) Μελέτες γενετικές, μεθυλίωσης DNA, πολυμορφισμών και τύπου GWAS
- 5) Μελέτες παρέμβασης με οποιαδήποτε μορφή αγωγής (φαρμακευτική ή συμπλήρωμα διατροφής)
- 6) Μεταγευματικά πρωτόκολλα συμπεριλαμβανομένων δοκιμασιών γλυκόζης και έκχυση ηπαρίνης



- 7) Τα άρθρα δεν ήταν δημοσιευμένα
- 8) Άρθρα τα οποία δεν ήταν δυνατή η ιχνηλάτηση του δημοσιευμένου άρθρου
- 9) Εμπεριέχονταν σε βιβλία
- 10) Δεν ήταν γραμμένα στην Αγγλική ή/και Ελληνική γλώσσα

Τέλος, για βιοδείκτες όπου βρέθηκαν μετα-αναλύσεις θα παρουσιαστούν αυτές και θα παρακαμφθεί η αναζήτηση της βιβλιογραφίας ως προς αυτούς τους δείκτες. Στην εικόνα 1 παρουσιάζεται το διάγραμμα ροής σύμφωνα με τα κριτήρια και τις συστάσεις PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic



**Εικόνα 1:** Διάγραμμα ροής PRISMA 2020 για απλοποίηση της επιλογής των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης

Reviews and MetaAnalyses) για τη βελτίωση της σαφήνειας και της απλοποίησης της διαδικασίας ανασκόπησης [46].

### *2.2.5 Κριτήρια εισαγωγής*

Η τελική επιλογή των άρθρων που εντάχθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση έγινε σύμφωνα με το μοντέλο PICO [P: Patient, Problem or Population, I: Intervention, C: Comparison, control or comparator, O: Outcome(s)] [47]:

P: Ασθενείς με διάγνωση ΨΑ κατά DSM-5 ή ICD-11 ή παλαιότερη έκδοσή του

I: Βιοδείκτες αξιολόγησης κατάστασης υγείας ή/και πορείας διαταραχής

C: Ομάδα ελέγχου υγιών ή θεραπευμένων ασθενών από ΨΑ ή ασθενών με ΨΒ ή προοπτικών μελετών ή μελετών παρατήρησης

O: Κατάσταση πορείας ή/και θεραπείας της διαταραχής

## 2.2 Αποτελέσματα

**Πίνακας 4:** Παρουσίαση βιοδεικτών από μετα-αναλύσεις

	Συγγραφέας	Βιοδείκτες	Σχόλια	Κόρια ευρήματα
Ορμόνες ΓΕΣ	Seidel et al. 2021 [46]	Γκρελίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>Μέτρια ως υψηλή ποιότητα μελετών</li> <li>Υψηλή ετερογένεια μελετών</li> <li>Η μετα-παλινδρόμηση δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση κάποιου από τους προγνωστικούς παράγοντες της μέση ηλικία, το ΔΜΣ με το τύπος προσδιορισμού στον ορό ή το σκορ της ποιότητας των μελετών. Όμοια για ΨΒ και ΨΑ</li> <li>Μια μελέτη αναφέρει ότι η συνολική γκρελίνη αυξήθηκε στον τύπο υπερφαγίας/καθαρτικό σε σύγκριση με εκείνη στον περιοριστικό τύπο</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγιείς προ θεραπείας:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>↑ Γκρελίνη (2,51, 95% CI: 1,68 – 3,33, <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>↑ α-Γκρελίνη (2,02, 95% CI: 1,14 – 2,89, <math>p &lt; 0,001</math>)</li> <li>↑ μη-α-Γκρελίνη (3,56, 95% CI: 1,67 – 5,64, <math>p = 0,003</math>)</li> </ol> <p><b>ΨΑ προ vs ΨΑ μετά την αποκατάσταση ΣΒ</b>            ↑ Γκρελίνη (1,71, CI: 0,45 – 2,97, <math>p = 0,014</math>)</p> <p><b>ΨΑ (κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία) vs Υγιείς</b>            ↑ Γκρελίνη (1,58, CI: 0,13 – 3,03, <math>p = 0,036</math>)</p>
	Hübel et al. 2019 [49]	Ινσουλίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>Σε συνάρτηση με τη σύσταση σώματος</li> </ul>	<p>Η ινσουλίνη και η γλυκόζη νηστείας προ της θεραπείας μειώθηκαν σε ασθενείς με ΨΑ ανεξάρτητα από τη ΛΜΣ. Οι συγκεντρώσεις ομαλοποιήθηκαν μετά τη θεραπεία, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη αποτελεί προσωρινό καταστασιακό φαινόμενο (<i>Δευτερογενές εύρημα</i>)</p>
	Piyas et al. 2019 [48]	Ινσουλίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ξεχωριστή ανάλυση για ΨΑ και ΨΒ</li> <li>Υψηλή ετερογένεια μελετών για ΨΑ και χαμηλή για ΨΒ</li> <li>Μέτριο έως υψηλό risk bias</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγιείς:</b>            ↑ Ευαισθησία ινσουλίνη (<math>g = 1,57</math>; 95% CI: 0,39 – 2,74)</p> <p><b>Ανάλυση διαμεσολάβησης</b></p>

Υποδήλωσε τη συσχέτιση μεταξύ της ΨΑ και της ευαισθησίας στην ινσουλίνη ρυθμίζεται από τον ΔΜΣ (b = -0,733, p = 0,030) και όχι τη διαφορά στο ΔΜΣ μεταξύ ΨΑ και υγείων (b = 0,525, p = 0,105)

**ΨΒ/ΔΕΥ vs Υγείες:**

↓ Ευαισθησία Ινσουλίνη (g = -0,57, 95% CI: -0,80 – -0,34)

**ΨΑ vs Υγείες:**

↑ Γκρελίνη (d = 1,05, z = 4,32, p = 0,0001)

	Prince et al. 2009 [49]	Γκρελίνη PYY CCK PP	<ul style="list-style-type: none"> <li>Χαμηλή έως υψηλή ετερογένεια μελετών</li> <li>Μία μελέτη ήταν ανέδειξε χαμηλότερες συγκεντρώσεις γκρελίνης στην ΨΒ</li> </ul>	
<b>Κυτοκίνες</b>	Dalton et al 2018 [50]	TNF-α IL-1β IL-6 TGF-β	<ul style="list-style-type: none"> <li>Συγκρίσεις ανάμεσα σε μεικτό δείγμα ασθενών με ΔΠΤ.</li> <li>Η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει τη [IL-6].</li> <li>Μέτρια έως υψηλή ετερογένεια δείγματος (&gt;50%) χωρίς risk bias</li> <li>Τάση αυξημένης IL-6 μεταξύ ΨΑ-Π και υγείων</li> <li>Τάση αυξημένης TNF-α μεταξύ ΨΒ και υγείων</li> </ul>	<p><b>ΔΠΤ vs Υγείες:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>↑ IL-6 (SMD = 0,53, 95% CI: 0,19 – 0,87, p = 0,002)</li> <li>↑ TNF-α (SMD = 0,56, 95% CI: 0,17 – 0,94, p = 0,005)</li> </ol> <p><b>ΨΑ vs Υγείες:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>↑ IL-1β (SMD = 0,49, 95% CI: 0,08 – 0,89, p = 0,018)</li> <li>↑ IL-6 (SMD = 0,59, 95% CI: 0,24 – 0,94, p = 0,001)</li> <li>↑ TNF-α (SMD = 0,48, 95% CI: 0,09 – 0,87, p = 0,015)</li> </ol> <p><b>Μετα-παλινδρόμηση:</b> Επίδραση της ηλικίας στην IL-6 για τους ασθενείς με ΔΠΤ και ΨΑ, η οποία μπορεί να αντιπροσωπεύει μέρος της παρατηρούμενης ετερογένειας,</p>
	Solmi et al. 2015 [51]	TNF-α IL-1β IL-6 CRP sTNF-R-I	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ξεχωριστή και μεταξύ τους ανάλυση σύμφωνα με το πρωτόκολλο μέτρησης (ELISA ή RIA).</li> <li>Δεν αναφέρονται risk bias στις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγείες:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>↑ TNF-α (SMD = 0,35, 95% CI: 0,09 – 0,61, p = 0,008)</li> <li>↑ IL1-β (SMD = 0,51, 95% CI: 0,18 – 0,84, p = 0,003)</li> </ol>

sTNF-R-II  
sIL-6-receptor  
TGF-β

- Ξεχωριστή ανάλυση, για IL1-β, IL-6 ήταν στατιστικά σημαντική για την ΨΑ και όχι για την ΨΒ
- Η αποκατάσταση του ΣΒ επέφερε εξομάλυνση των συγκεντρώσεων, με μη στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τους υγιείς

- 3) ↑ IL-6 (SMD = 0,43, 95% CI: 0,11 – 0,76, p = 0,009)
- 4) ↓ CRP (SMD = -0,53, 95% CI: -0,77, – 0,28, p < 0,0001)
- 5) ↑ sTNF-R-II (SMD = 0,42, 95% CI: 0,07 – 0,78, p = 0,02)
- 6) ↓ sIL-6-receptor (SMD = -0,85, 95% CI: -1,33 – -0,36, p = 0,0006)

#### Μετα-παλινδρόμηση:

Η συντομότερη διάρκεια διαταραχής (p = 0,0008), αλλά όχι η νεότερη ηλικία (p = 0,71) επηρέασε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IL-6,

#### Αδипοκίνες

Karageorgiou  
et al. 2020  
[52]

Λεπτίνη  
Αδипονεκτίνη  
sLR  
Ρεζιστίνη  
Βισφατίνη  
Βασπίνη  
Ομεντίνη

- Ξεχωριστή και μεταξύ τους ανάλυση σύμφωνα με το πρωτόκολλο μέτρησης (ELISA ή RIA). Τα αναφερόμενα αποτελέσματα είναι στατιστικά σημαντικά.
- Σε ξεχωριστή ανάλυση, μια σημαντική μείωση SMD αναφέρθηκε σε μελέτες ELISA σε σύγκριση με τις μελέτες RIA
- Μέτρια έως υψηλή ετερογένεια δείγματος
- Σύγκριση μεταξύ (206 ατόμων) ιδιοσυγκρασιακά αδύνατων (constitutionally thin) και ΨΑ (235 ατόμων)
- Διαστρωματωποιημένη ανάλυση των πρωτοκόλλων ELISA ως προς το ΔΜΣ

#### ΨΑ vs Υγιείς:

- 1) ↓ Λεπτίνη (SMD = -3,95, 95% CI: -4,62 – -3,28)
- ELISA: SMD = -3,03, 95% CI: -4,00 – -2,06
- RIA: SMD = -3,83 CI: -4,71 – -2,98
- 2) ↑ Αδипονεκτίνη (SMD = -1,74, 95% CI: -1,01 – -2,47)
- 3) ↓ Ρεζιστίνη (SMD = 1,67, 95% CI: -2,85 – -0,48)
- 4) ↓ Βισφατίνη (SMD = -2,03, 95% CI: -4,38 – -0,3)
- 5) ↑ Βασπίνη (SMD = 1,56, 95% CI: 0,18 – 2,94)
- 6) ↑ Ομεντίνη (SMD = 2,51, 95% CI: 1,52 – 3,49)
- 7) ↓ sLR (SMD = 1,98, 95% CI: 0,71 – 3,26, p = 0,002)

#### ΨΑ με cut off ΔΜΣ:

Λεπτίνη με > 16 kg/m<sup>2</sup> (SMD = -3,1, 95% CI: -4,28 – -1,96, p = 1,3 × 10<sup>-7</sup>)

Λεπτίνη < 16 kg/m<sup>2</sup> (SMD = -4,04 (-4,92 – -3,16, p = 2,7 × 10<sup>-19</sup>, I<sup>2</sup> = 98,8%)

**ΙΑ vs ΨΑ:**

↓ Λεπτίνη (SMD = -4,78, 95% CI: -8,39 – -1,17, p = 0,01)

**Συσχέτιση λεπτίνης και ΔΜΣ σε ασθενείς με ΨΑ:**

r = 0,55, 95% CI: 0,53 – 0,74, p = 7 × 10<sup>-34</sup>)

**Μετα-παλινδρόμηση:**

Τόσο ο ΔΜΣ (p = 0,06) όσο και η ηλικία των υγείων (p = 0,01), έδειξαν μια τάση συσχέτισης με τη μέση διαφορά μόνο σε μελέτες ELISA. Η ποιότητα της μελέτης, όπως μετρήθηκε από τη βαθμολογία NOS, δεν συγγχεί τα αποτελέσματα

	Hübel et al. 2019 [53]	Λεπτίνη	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σε συνάρτηση με τη σύσταση σώματος</li> <li>• Τα επίπεδα της λεπτίνης ομαλοποιήθηκαν με των υγείων με την επανάκτηση ΣΒ</li> </ul>	Μείωση της ΔΜΣ περίπου κατά 50% αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση λεπτίνης στον ορό του αίματος (Δευτερογενές εύρημα)
<b>Νευροτροφικοί παράγοντες</b>	Brandys et al. 2011 [54]	BDNF	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Οι συγκεντρώσεις σε πλάσμα και ορός δεν είναι εύκολα συγκρίσιμες.</li> <li>• Μέτρια έως υψηλή ετερογένεια δείγματος</li> <li>• Πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες</li> <li>• Αρνητική συσχέτιση BDNF και σοβαρότητα των συμπτώματα</li> </ul>	<b>ΨΑ vs Υγιείς</b> 1) ↓ BDNF (SMD = 0,96, 95% CI: 1,33 – 0,59, p < 0,001 2) + <b>συσχέτιση BMI-BDNF:</b> r = 0,248 (0,069 – 0,412), p = 0,007
<b>Οξειδωτικό στρες</b>	Solmi et al. 2016 [55]	Αλβουμίνη ΑpoB Ουρικό οξύ R-CAT Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα Δραστικότητα SOD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σύγκριση προ-οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών δεικτών πριν και μετά από την επανασίτιση</li> <li>• Δεν αναφέρονται risk bias στις συμπεριλαμβανόμενες έρευνες</li> </ul>	<b>Μετά vs Προ την επανασίτιση:</b> 1) ↑ Αλβουμίνη (SMD = 0,50, 95% CI = 0,18 – 0,82, p = 0,002) 2) ↓ ΑpoB, (SMD= -0,85, 95% CI = -1,53 – -0,17, p = 0,01) 3) ↑ R-CAT (προ επανασίτισης: 25,04 ± 1,97 vs μετά την επανασίτιση: 35,54 ± 2,60 μmol/min/mL, p < 0,01)

			<p>4) ↑ Ολική αντιοξειδωτική ικανότητα (από 1033,03 ± 34,38 σε 1504,61 ± 99,73 μmol/L, p &lt; 0,01)</p> <p>5) ↓ Δραστικότητα SOD (προ σίτισης: 532,5 ± 93,4 vs μετά την επανασίτιση: 281,4 ± 52,0 μmol/min/mL, p &lt; 0,05)</p>
Solmi et al. 2015 [56]	<p>ApoB</p> <p>oxLDL</p> <p>Αλβουμίνη</p> <p>Ουρικό οξύ</p> <p>NO πλάσματος</p> <p>NO εκπνεόμενο</p> <p>NO αιμοπεταλίων</p> <p>CAT</p> <p>GR</p> <p>GPx</p> <p>SOD</p> <p>Ολική Γλουταθειόνη</p> <p>Ελεύθερη</p> <p>Γλουταθειόνη</p> <p>GSSG</p> <p>GHS</p> <p>Ελεύθ. Κυστεΐνη</p> <p>Ολική Vit E</p> <p>α-Τοκοφερόλη</p> <p>β+γ-Τοκοφερόλη</p> <p>Vit C</p> <p>Zn</p> <p>Se</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μικρός αριθμός δείγματος των συμπεριλαμβανόμενων μελετών</li> <li>• Χαμηλή έως υψηλή ετερογένεια δείγματος</li> </ul>	<p>ΨΑ προ αποκατάστασης ΣΒ vs μετά:</p> <p>1) ↑ ApoB SMD = 0,75, 95% CI: 0,34 – 1,15, p = 0,0003)</p> <p>2) ↓ oxLDL</p> <p>3) NO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ στο πλάσμα (1,27 ± 1,05 vs, 0,25 ± 0,07 nmol/mg πρωτεΐνης, p &lt; 0,01)</li> <li>• ↓ εκπνεόμενο (17,8 ± 6,3 vs, 12,8 ± 5,3, p &lt; 0,05)</li> <li>• ↑ αιμοπεταλίων (10,21 ± 0,58 vs, 5,18 ± 1,01 nmol νιτρικού/mg πρωτεΐνης, p &lt; 0,001)</li> </ul> <p><b>Μετα-παλινδρόνηση:</b></p> <p>Η ηλικία και η ApoB (r = 0,61 ± 0,15, p &lt; 0,0001) ήταν σημαντικά υψηλότερα στη ΨΑ έναντι των υγείων σε μελέτες με υψηλότερη μέση τιμή της ηλικίας, Ο ΔΜΣ, η μέθοδος μέτρησης (ELISA έναντι άλλων μεθόδων) ή ποιότητα των μελετών δεν ήταν σημαντικοί μεσολαβητές</p> <p>4) ↑ CAT (1,785 ± 407,7 vs, 1,606 ± 371,9, p &lt; 0,0001)</p> <p>5) ↓ SOD</p> <p>6) ↓ Γλουταθειόνη</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ολική (11,2 ± 1,3 vs, 16,2 ± 5,0 lnmol/l, p = 0,004)</li> <li>• Ελεύθερη (5,061,3 vs, 7,161,2 lnmol/l, p = 0,001)</li> </ul>

- 7) ↑ GSSG ( $1,27 \pm 0,42$  vs  $1,08 \pm 0,40$   $\mu\text{mol/g Hb}$ ,  $p < 0,05$ )  
 8) ↓ Ελεύθ, Κυστεΐνη ( $8,9 \pm 1,5$  vs,  $1261,4$   $\mu\text{mol/l}$ ,  $p = 0,01$ )  
 9) ↓ β+γ-Τοκοφερόλη ( $0,16 \pm 0,06$  vs,  $0,25 \pm 0,51$   $\text{mg/dL}$ ,  $p = 0,0009$ )

**Μετα-παλινδρόνηση:**

Η ηλικία, ο ΔΜΣ, η ποιότητα των μελετών δεν επέδρασε στατιστικώς σημαντικά με τη διαφορά στα επίπεδα αλβουμίνης ορού μεταξύ ασθενών με ΨΑ και των υγείων

**ΔΜΣ προ θεραπείας ΨΑ vs Υγείες:**

- 1) ↓ 50%  
 • Γυναίκες: MD =  $-8,80$  kg, 95% CI:  $-9,81 - -7,79$  (13,9% διαφορά ΣΒ με τους υγείες)  
 • Άνδρες: MD =  $5,87$  kg, 95% CI:  $-8,98 - -2,75$  (7,5% διαφορά ΣΒ με τους υγείες)

**Μετα-παλινδρόμηση:**

Το % ΔΜΣ ( $\beta_{\text{μετα-παλ/ση}} = -134,53$ ,  $p = 0,01$ ) και η απόλυτη τιμή ΔΜΣ ( $\beta_{\text{μετα-παλ/ση}} = -35,50$ ,  $p = 2,03 \times 10^{-5}$ ) συσχετίστηκαν με την ολική οστική πυκνότητα στις γυναίκες με ΨΑ. Η απόλυτη τιμή ΔΜΣ συσχετίστηκε επίσης με τη μέση ηλικία κατά τη διάγνωση της διαταραχής των γυναικών ( $\beta_{\text{μετα-παλ/ση}} = -1,21$ ,  $p = 2,42 \times 10^{-4}$ )

**ΔΜΣ μετά τη ↑ ΣΒ ΨΑ vs Υγείες:**

- 2) ↓ 2,37 kg, 95% CI:  $-3,75 - -0,98$  (2,5% ΣΒ διαφορά ΣΒ με τους υγείες)

**Μετα-παλινδρόμηση:**

Η ΔΜΣ μετά τη θεραπεία ( $\beta_{\text{μετα-παλ/ση}} = -0,23$ ,  $p = 0,01$ ) και η αύξηση της ΔΜΣ κατά τη διάρκεια της θεραπείας ( $\beta_{\text{μετα-παλ/ση}} = -0,20$ ,  $p = 0,02$ ) συσχετίστηκαν αρνητικά με την παρουσία αμηνόρροιας. Μετά την ανάκτηση βάρους, οι

<b>Σύσταση σώματος</b>	Hübel et al. 2019 [53]	ΔΜΣ ΑΜΣ %ΔΜΣ Περιφερειακή κατανομή ΟΠ Φυλετικές ορμόνες	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δεδομένα από μελέτες προ έναρξης θεραπείας, μετά τη λήξη θεραπεία και ανάκτηση βάρους ασθενών με ΨΑ και υγείων μαρτύρων</li> <li>• Συγκέντρωση φυλετικών ορμονών σε συνάρτηση με τη σύσταση σώματος</li> </ul>
------------------------	------------------------	--	---



τιμές της μετα-παλ/σης ομοιάζαν με αυτές των υγείων

**Κατανομή ΔΜΣ προ θεραπείας ΨΑ vs Υγείων:**

- 3) ↓ Λίπος κορμού: 3,51 kg (95% CI: -4,58 – -2,43)
- 4) ↓ Λίπος κάτω άκρων 5,4% (95% CI: -8,4 – -2,4)

**Μετα-παλινδρόμηση:**

Η αμηνόρροιας συσχετίστηκε σημαντικά με τη ΔΜΣ κάτω άκρων ( $\beta_{\text{μετα-παλ/ση}} = 0,31, p = 0,04$ )

**Κατανομή ΔΜΣ μετά τη ↑ ΣΒ ΨΑ vs Υγείες:**

- 5) ↑ % Λίπους κορμού 12,0% (95% CI: 9,5 – 14,4,  $p_{\text{adjCopas}} < 1,00 \times 10^{-4}$ )

**Μετα-παλινδρόμηση:**

Η σύσταση του σώματος δεν επηρεάστηκε από το ύψος, καθώς οι γυναίκες, οι άνδρες και οι υγείες δεν έδειξαν σημαντική διαφορά έπειτα από την θεραπεία αποκατάστασης ΣΒ. Ομοίως για την ηλικία, καθώς οι μετα-παλινδρομήσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές

**ΔΜΣ Προ θεραπείας ΨΑ vs Υγείες:**

- 6) Ανά φύλο:
  - Άνδρες: ↓ 9,37 kg, 95% CI: - 12,47 – -6,27
  - Γυναίκες: ↓ 4,98 kg, 95% CI: -5,85 – -4,12 (12,3% διαφορά ΣΒ με τους υγείες)

**ΔΜΣ κατά τη διάρκεια θεραπείας ΨΑ vs Υγείες:**

- 7) ↑ 2,98 kg, 95% CI: 1,74 – 4,22 (1,82 kg λιγότερο από τους υγείες)

**ΔΜΣ μετά τη ↑ ΣΒ ΨΑ vs Υγείες:**

- 8) ↓ 1,27 kg (95% CI: -1,79 – -0,75)

**Κατανομή ΔΜΣ προ επανάκτησης ΣΒ ΨΑ vs Υγείες:**

- 9) Κάτω άκρων: ↓ 1,5% (95% CI: -2,0 – -1,0)

- 10) Κορμού: ↓ 0,9% (95% CI: -1,3 – -0,5)  
 11) Συνολικό νερό σώματος προ θεραπείας  
**ΨΑ vs Υγείων:**  
 12) ↓ -4,77 L (95% CI: -6,13 – -3,41)  
**Συνολικό νερό σώματος μετά τη θεραπεία  
 ΨΑ vs Υγείων:**  
 13) ↓ 3,71 L (95% CI: -7,07 – -0,36)  
**RRE προ θεραπείας ΨΑ vs Υγείων:**  
 14) ↓ 393,95 Kcal/ημέρα (95% CI: - 531,04 – -  
 256,86)

#### **Μετα-παλινδρόμηση:**

Πριν από τη θεραπεία, το ολικό νερό του σώματος στις γυναίκες με ΨΑ συσχετίστηκε με ΔΜΣ (β<sub>μετα-παλ/ση</sub> = 0,60, p = ,01) και τη διαφορά στη ΔΜΣ αυτών και των υγείων (β<sub>μετα-παλ/ση</sub> = 0,48, p = 0,003). Πριν από τη θεραπεία, μόνο η ποσότητα του συνολικού νερού του σώματος ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των γυναικών (p<sub>γυναικών</sub> = 1,47 × 10<sup>-4</sup>) μεταξύ του περιοριστικού (-35,31 L, 95% CI: -8,15 – -2,47, pR = 2,47 × 10<sup>-4</sup>, k = 4) ή καθαρτικού τύπου ΨΑ (-11,1 L, 95% CI: - 12,04 – -10,16, pBP = 5,06 × 10<sup>-119</sup>, k = 1)

#### **Φυλετικές ορμόνες:**

Οι συγκεντρώσεις των στεροειδών ορμονών άλλαξαν δείχνοντας υψηλή κορτιζόλη, χαμηλή οιστραδιόλη και φυσιολογική τεστοστερόνη. Η οιστραδιόλη συσχετίστηκε αρνητικά με τη ΔΜΣ, ενώ η κορτιζόλη συσχετίστηκε θετικά με τη ΔΜΣ

---

*p: p value, d: Cohen's d-Standardized mean difference, z: Fisher's z, SMD: Standardised Mean Difference, CI: Confidence Interval, g: effect size, ΨΑ: Ψυχογενή Ανορεξία (συμπεριλαμβάνεται οι 2 υποκατηγοριών της ΨΑ: ΨΑ-Π: Ψυχογενή ανορεξία-Περιοριστικού τύπου Τροφής, ΨΑ-Κ: Ψυχογενή ανορεξία-Καθαρτικού τύπου καθώς και τη ΨΒ), ΙΑ: Ιδιοσυγκρασιακά αδύνατοι (constitutionally thin), α-Γκρελίνη: ακυλιωμένη Γκρελίνη, μη-α-Γκρελίνη: μη -ακυλιωμένη Γκρελίνη, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας σώματος ΔΜΣ: Λιπώδης Μάζα Σώματος, ΑΜΣ: Άλιπη Μάζα Σώματος, %ΑΜΣ: ποσοστό Λιπώδους Μάζας Σώματος, ΟΠ: Οστική Πυκνότητα, ΡΥΥ: Peptide tyrosine-tyrosine, CCK: Χολοκυστοκίνη,, ΡΡ: Παγκρεατικό Πολυπεπίδιο, TNF-α: Tumor Necrosis Factor alpha, BDNF: Brain deriver neutrophic factor, IL: Ιντερλευκίνη, TGF-β: Transforming*

*growth factor beta, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, sTNF-R-I: soluble Tumor Necrosis Receptor I, sTNF-R-II: soluble Tumor Necrosis Receptor II, sIL-6-receptor: soluble Interleukin 6 receptor, sLR: soluble Leptin Receptor, R-CAT: Αντίδραση Καταλάσης, CAT: Καταλάση, GR: Αναγωγή της Γλουταθειόνης, GPx: Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης, SOD: Υπεροξειδίου της Δισμουτάσης, GSSG: Οξειδωμένη Γλουταθειόνη, GSH: Μειωμένη Γλουταθειόνη, ApoB: Απολιποπρωτεΐνη Β, NO: Οξείδιο του Αζώτου, oxLDL: Οξειδωμένη LDL, Zn: Ψευδάργυρος, Se: Σελήνιο, TBARS: Thiobarbituric Acid Reactive Substances, ELISA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, RIA: Radioimmunoassay*

**Πίνακας 5:** Αποτελέσματα κλινικών μελετών

Συγγραφέας	Είδος άρθρου	Συνολικός Πληθυσμός (ηλικία μέση τιμή ± ΤΑ ή διάμεσος)	Βιοδείκτες	Κλίμακες	Σχόλια	Κύρια ευρήματα
Caso et al. 2020 [57]	Ασθενών-Μαρτύρων	50 γυναίκες (14,9 ± 0,25) 27 ΨΑ 23 Υγιείς	PGE <sub>2</sub> 15d-PGJ <sub>2</sub> TBARS COX-2 iNOS Λόγος p38/p65 PPAR $\gamma$ GR	EDI BITE BSQ HARS MADRS BIS CTI	<ul style="list-style-type: none"> <li>Προσαρμοσμένα αποτελέσματα για ΔΜΣ, HARS, MADRS ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους βιοδείκτες PGE<sub>2</sub>, COX-2 Λόγος p38, Λόγος ERK και GR</li> <li>COX-2, PGE<sub>2</sub>, TBARS, 15d-PGJ<sub>2</sub>, ERK, p65 NF-<math>\kappa</math>B και GR και οι βαθμολογίες παρορμητικότητας στα ερωτηματολόγια BARRATT, EDI και BITE έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ των ασθενών με ΨΑ</li> </ul>	<b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> 1) ↓ PGE <sub>2</sub> (p < 0,002) 2) ↑ COX-2 (p < 0,0001) 3) ↑ Λόγος p38/p65 (p < 0,0001) 4) ↑ Λόγος ERK (p < 0,0001) 5) ↓ NF- $\kappa$ B p65 (p < 0,001) 6) ↑ PPAR $\gamma$ (p < 0,001) 7) ↑ GR (p < 0,0001)
Tokatly Latzer et al. 2019 [58]	Προοπτική	62 γυναίκες (10-18) 34 ΨΑ-Π 28 ΨΑ-Κ	%ΔΜΣ ΔΜΣ	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Χρήση BIA</li> <li>Οι ασθενείς ήταν διαγνωσμένες με δευτερογενή αμηνόρροια.</li> </ul>	Η ανάλυση του ανέδειξε ότι το ΔΜΣ 21,2% (και όχι το ΣΒ ή ο ΔΜΣ) είχε την υψηλότερη διακριτική ικανότητα για την

Οι 20 συνέχισαν να είναι άναρξη της έμμηνου ρύσης  
 αμηνορροιακές και οι 42 (ευαισθησία = 88%, ειδικότητα = 85%, θετική προγνωστική τιμή = 93%)

Tanaka et al. 2019 [59]	Ασθενών-Μαρτύρων	60 γυναίκες 7 ΨΑ-Π, 14 ΨΑ-Κ-Υ (30,14 ± 7,89) 39 Υγιείς (28,03 ± 7,37)	IL-18 ΔΜΣ	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θετική συσχέτιση ΔΜΣ-IL-18 στην ομάδα των υγείων (r = 0,42, p = 0,01)</li> <li>• Καμία συσχέτιση ΔΜΣ-IL-18 στην ομάδα με ΨΑ (r = -0,12, p = 0,62)</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγιείς:</b>          ↓ IL-18 (116 pg/mL, range 18–267 pg/mL vs 160 pg/mL, range 25–339 pg/mL, p &lt; 0,014). Δείκτης για ασθενείς με χρόνια ΨΑ</p>
Caroleo et al. 2019 [60]	Ασθενών-Μαρτύρων	14 ΨΑ (35,1) 27 ΔΕΥ (41) 28 Παχύσαρκοι (41,9) 21 Υγιείς (31,8)	IL-1α IL-1β IL-2 IL-4 IL-6 IL-8 IL-10 IFN TNF-α MCP-1 VEGF EGF	SCID-5-CV EDE BDI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Το 31% του δείγματος ήταν άνδρες</li> <li>• Χρήση ANOVA για τη διάκριση των κυτοκινών και νευροτροφικών παραγόντων ως δείκτες για διάγνωση ΔΠΤ</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Οι συγκεντρώσεις των IL-1α, IL-10, EGF και IFN-γ ήταν διαφορετικές στην ομάδα της ΨΑ vs ΔΕΥ vs Παχύσαρκους</li> <li>2) Η νυχτερινή σίτιση συσχετίστηκε με τα επίπεδα IL-8 και EGF, η IL-10 θετικά με την κατανάλωση γεύματος μετά το δείπνο και αρνητικά με τη κατανάλωση γλυκών, η μακρά νηστεία θετικά με υψηλότερα επίπεδα IFN</li> <li>3) Η αύξηση της IL-2 δεν συνδέθηκε με ΔΠΤ, αλλά με την αλληλεπίδραση της κατάθλιψης και του ΔΜΣ</li> <li>4) Οι IL-1/IL-10/IFN-γ διέφεραν μεταξύ ΨΑ (0,7 ± 0,3/5,9 ± 1,2/4,9 ± 0,9) και υγείων (1,4 ± 0,3/1,2 ± 1,3/1,9 ± 0,9) και μεταξύ των ατόμων με</li> </ol>

παχυσαρκία ( $0,4 \pm 0,2/0,8 \pm 0,9/1,1 \pm 0,6$ ) με ή χωρίς ΔΕΥ ( $0,3 \pm 0,2/1,9 \pm 0,9/1,3 \pm 0,7$ )

5) Οι δυσλειτουργικές διατροφικές συμπεριφορές προέβλεπαν μη φυσιολογικές συγκεντρώσεις IL-10, EGF, IL-8 και IFN-γ

Dalton et al. 2018 [61]	Ασθενών-Μαρτύρων	27 ΨΑ ( $31,48 \pm 11,40$ ) 13 Υγιείς ( $25,54 \pm 4,52$ )	FGF-2 CRP Eotaxin, Eotaxin-3 Fms-like Flt-1, GM-CSF ICAM-1, IFN-γ IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12/IL-23p40, IL-12p70, IL-13, IL-15, IL-16, IL-17A, INF-γ-induced protein, (IP)-10, MCP-1, MCP-4, MIP-1α, MIP-1β, PIGF, SAA, TARC, Tie-2, TNF-α, TNF-β VCAM-1, VEGF-A	EDE-Q DASS-21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Παλινδρομήσεις που αξιολογούν την ηλικία, τον ΔΜΣ και το %ΛΜΣ, τα συμπτώματα των ΔΠΤ και την γενική ψυχοπαθολογία ως πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες των συγκεντρώσεων των φλεγμονωδών δεικτών στον ορό σε όλους τους συμμετέχοντες</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ηλικία:</b> Eotaxin-3, IFN-γ, MCP-1, MIP1-α, SAA και TNF-α</li> <li>• <b>ΔΜΣ:</b> IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 / IL-23p40, IL-15, TNF-β, VEGF-C και BDNF</li> <li>• <b>%ΛΜΣ:</b> IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 / IL-23p40, IL-15, TNF-β και VEGF-C</li> <li>• <b>Διάρκεια δ/χης:</b> IL-4, IL-12/IL-23p40, MCP-1, BDNF και VEGF-A</li> <li>• <b>↑ EDE-Q:</b> Προέβλεψε τις συγκεντρώσεις IP-10 και PIGF</li> <li>• <b>↑ DASS-21:</b> Προέβλεψε τις συγκεντρώσεις Eotaxin, IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1 και TARC</li> </ul>
-------------------------	------------------	---	--	------------------	---	---

			VEGF-C, VEGF-D			
Wolf et al. 2016 [62]	Προοπτική- Παρατήρησης	19 ΨΑ ( 16,1 ± 1,8) 12 ΨΑ-Π 7 ΨΒ	α-Klotho IGF-1, Ασβέστιο Φωσφόρος ALP ΟΠ	—	Συσχέτιση klotho μεταξύ υπόλοιπων μεταβλητών	<p><b>Προ vs μετά την ↑ ΣΒ:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ↓ Klotho (1061 ± 421 vs 1519 ± 781 p &lt; 0,008)</li> <li>2) ↑ Ασβέστιο (10,3 ± 0,5 vs 9,9 ± 0,6 p = 0,005)</li> <li>3) ↑ ALP (85 ± 32 vs 105 ± 58 p = 0,08)</li> <li>4) ↓ IGF-1 (44 ± 17 vs 53 ± 11, p = 0,008)</li> </ol> <p><b>Συσχετίσεις klotho:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>5) - ΟΠ z score (r = -0,81, p &lt; 0,001)</li> <li>6) + ALP (r = 0,66, p = 0,003)</li> </ol> <p><b>Συσχετίσεις klotho κατά τη διάρκεια της θεραπείας:</b> + ALP (r = 0,57, p = 0,02)</p>
Victor et al. 2015 [63]	Ασθενών- Μαρτύρων	20 ΨΑ (21,2 ± 5,9) 13 Υγιείς (23,6 ± 2,28)	ROS GSH NADH oxidation Κατανάλωση O <sub>2</sub> μεμβρανών Μιτοχονδριακή μάζα Δυναμικό μεμβρανών Μιτοχονδρικό σύμπλεγμα I Μιτοχονδρικό σύμπλεγμα II	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Έλεγχος μιτοχονδριακής λειτουργίας και οξειδωτικού στρες των λευκοκυττάρων</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγιείς:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ↑ ROS (p &lt; 0,05)</li> <li>2) ↓ Κατανάλωση O<sub>2</sub> (p &lt; 0,05)</li> <li>3) ↓ Δυναμικό μεμβράνης (p &lt; 0,01)</li> <li>4) ↓ GSH</li> <li>5) ↓ Μιτοχονδριακή μάζα (p &lt; 0,05)</li> <li>6) ↓ Μιτοχονδρικό σύμπλεγμα I (p &lt; 0,001)</li> </ol>
Galusca et al. 2015 [64]	Ασθενών- Μαρτύρων	23 ΨΑ (22,5 ± 1,3)	24ωρο-NPY 24ωρο-α-MSH	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μελέτη κικαρδικότητας</li> <li>• p &lt; 0,05</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs ΙΑ vs Υγιείς:</b></p>

		22 IA (23,2 ± 0,5)	24ωρο-Λεπτίνη IGF-1		α ΨΑ vs Υγιείς β ΨΑ vs IA γ Υγιείς vs IA	1) 24ωρο-α-MSH <sup>α, β</sup> : F = 4,2, p = 0,01 2) Λεπτίνη <sup>α, β, γ</sup> : 1,9 ± 0,1 vs 6,4 ± 0,3 vs 14,0 ± 0,6 3) IGF-1 <sup>α, β</sup> : 128 ± 6 vs 287 ± 10 vs 230 ± 7 4) 24ωρο-GH <sup>α, β</sup> : 12,2 ± 1,6 vs 6,4 ± 1,0 vs 6,6 ± 1,0 5) Κορτιζόλη <sup>α, β</sup> : 453 ± 20 vs 256 ± 18 vs 274 ± 18
Barja-Fernández et al. 2015 [65]	Ασθενών-Μαρτύρων	30 ΨΑ (28,1 ± 9,4) 50 Νορμοβαρείς (28,9 ± 6,2) 24 Παχύσαρκες + Τύπου I (49,5 ± 11,1) 45 Παχύσαρκες τύπου II (42,3 ± 10,7)	Βητατροφίνη	—		<b>Βητατροφίνη:</b> 1) ΨΑ > Νορμοβαρείς (p < 0,01) 2) ΨΑ > Παχύσαρκους > Παχύσαρκους τύπου II (p < 0,001)
Śmiarowska et al. 2014 [66]	Ασθενών-Μαρτύρων	49 ΨΑ (20,7 ± 3,5) 23 ΨΒ 52 Υγιείς (27,1 ± 6,3)	Κορτιζόλη IGF-1 Ελεύθ, T3 Ελεύθ, T4 Οιστραδιόλη Τεστοστερόνη TSH FSH LH GH	—	• Καμία στατιστική διαφορά ανάμεσα σε ΨΑ και ΨΒ	<b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> 1) ↑ Κορτιζόλη (627,1 ± 152,4 vs 519,4 ± 159,4, p = 0,00037) 2) ↓ IGF-1 (206,4 ± 83,9 vs 286,8 ± 65, p < 0,00001) 3) ↑ GH (55,69 vs 7,89 p < 0,00006) 4) ↓ Ελεύθ, T3 (4,38 vs 5,37), p < 0,00001) 5) ↓ LH (1,34 vs 5,03, p < 0,00001)

						6) ↓ FSH (3,60 vs 5,96, p < 0,00001) 7) ↓ Οιστραδιόλη (68,05 vs 177,45, p < 0,00001) 8) ↓ Τεστοστερόνη (1,51 ± 0,74 vs 1,86 ± 0,82, p = 0,020)
Pisetsky et al. 2014 [67]	Συγχρονική	30 ΨΑ μεικτού τύπου (19-57)	IL-6, IL-8 IL1-ra TNF-α CRP sTNFR75 MCP-1 CCL5/RANTES	EDE-Q SCID-I/P BDI-II STAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διερευνητική ανάλυση μη φυσιολογικών επιπέδων κυτοκινών</li> <li>• Ως φυσιολογικές χρησιμοποιήθηκαν εργαστηριακές τιμές</li> </ul>	<b>Μη φυσιολογικές τιμές στους εξεταζόμενους (άτομα):</b> 1. ↑ TNF-α = 1 2. ↑ IL-6 = 2 3. ↑ RANTES = 4 <b>Συσχέτισεις:</b> 1) - EDE-Q με TNF-α (r = - 0,48, p < 0,05) 2) + RANTES με IL-8 (r = 0,73, p < 0,0004) 3) + RANTES με MCP-1 (r = 0,62, p < 0,002)
Nogueira et al. 2013 [68]	Προοπτική	5 ΨΑ (21,9 ± 0,36) 4 ΨΑ με υποτροπή 10 Υγιείς (24,6 ± 0,17)	GH IGF-1	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αξιολόγηση σε 3 χρόνους: T0 εισαγωγή στο πρόγραμμα επανασίτισης, T1 όταν ο ΔΜΣ έφτασε 16 και T2 όταν ο ΔΜΣ έφτασε 17,5</li> </ul>	<b>ΨΑ vs Υγιείς (T0 vs T1 vs T2):</b> 1) GH <sup>T0</sup> : ΨΑ > Υγιείς, ΨΑ σε υποτροπή (p < 0,05) 2) IGF-1 <sup>T0</sup> : ΨΑ, ΨΑ σε υποτροπή < Υγιείς (p < 0,05)
Papillard-Marechal et al. 2012 [69]	Ασθενών-Μαρτύρων	27 ΨΑ, 4 άρρεν (17,3 – 19,1) 11 Υγιείς, 1 άρρεν (15,1- 18,8)	Σίδηρος Τρανσφερίτινη Κορεσμός Τρανσφερίτινη sTIR Φερριτίνη Επιδίνη		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Με την αποκατάσταση του ΣΒ οι τιμές του ορού επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα</li> </ul>	<b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> 1) ↓ sTIR: 1,1 (0,95 – 1,30) vs 1,38 (1,33 – 1,75), p < 0,003 2) ↑ Φερριτίνη: 198 (136 – 319) vs 49 (21 – 76) p < 0,001



						3) ↑ Εψιδίνη: 186,5 (99,8 – 278,5) vs 39,5 (30, 0–64,5), p < 0,002 Συσχέτιση + Φερριτίνη-Εψιδίνης (r = 0,478, p < 0,0001)
Galusca et al. 2012 [70]	Ασθενών-Μαρτύρων	19 ΨΑ-Π (22,3 ± 8) 10 ΨΑ-Κ (23,4 ± 6) 10 ΨΒ (22,9 ± 5) 14 ΙΑ (23,7 ± 6) 10 Υγιείς (23,1 ± 5)	24-ωρο 26RFa IGF-1 24-ωρο GH 24-ωρο Κορτιζόλη	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>p &lt; 0,05</li> <li>α ΨΑ vs Υγιείς</li> <li>β ΨΑ vs ΙΑ</li> <li>γ ΨΑ vs ΨΒ</li> <li>δ ΨΒ vs ΙΑ</li> </ul>	<p><b>1) 26RFa:</b> α (246,1 ± 11,2 vs 139,7 ± 13,3), β (246,1 ± 11,2 vs 175,9 ± 12,9), γ (α (246,1 ± 11,2 vs 133,2 ± 14,2), δ (246,1 ± 11,2 vs 175,9 ± 12,5) με p &lt; 0,001</p> <p><b>2) IGF-1:</b> α, β, γ με p &lt; 0,05</p> <p><b>3) 24-ωρο GH:</b> α, β, γ με p &lt; 0,05</p> <p><b>4) 24-ωρο Κορτιζόλη:</b> α, β, γ, δ p &lt; 0,05</p>
Terashi et al. 2011 [71]	Ασθενών-Μαρτύρων	10 ΨΑ (21,9 ± 1,8) 10 Υγιείς (23,5 ± 0,8)	Μη-α-γκρελίνη ελεύθ. IgG autoAbs Μη-α-γκρελίνη ολικά IgG autoAbs Α-γκρελίνη ελεύθ. IgM autoAbs Α-γκρελίνη ολικά. IgM autoAbs Α-γκρελίνη ελεύθ. IgA autoAbs	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>Έλεγχος με αντισώματα που παρεμποδίζουν τη πρόσδεση της γκρελίνης</li> <li>Σύγκριση κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και 1 μήνα μετά την επανασίτιση έναντι των υγείων</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγιείς:</b></p> <p>1) ↓ Α-γκρελίνη ελεύθ, IgM autoAbs (0,42 ± 0,07 vs 0,67 ± 0,1, p &lt; 0,05)</p> <p>2) ↓ Α-γκρελίνη ολικά, IgM autoAbs (0,61 ± 0,09 vs 0,96 ± 0,09, p &lt; 0,05)</p> <p>3) ↓ Α-γκρελίνη ελεύθ, IgA autoAbs (0,54 ± 0,09 vs 0,73 ± 0,06, p = 0,04)</p> <p>4) ↓ Α-γκρελίνη ολικά, IgA autoAbs (1,46 ± 0,14 vs 2,0 ± 0,09, p = 0,007)</p> <p><b>1 μήνα μετά ΨΑ vs Υγιείς:</b></p> <p>1) ↓ Α-γκρελίνη ελεύθ, IgM autoAbs (0,44 ± 0,06 vs 0,67 ± 0,1, p &lt; 0,05)</p>

			A-γκρελίνη ολικά IgA autoAbs			2) ↓ A-γκρελίνη ελεύθ, IgA autoAbs (0,49 ± 0,09 vs 0,73 ± 0,06, p = 0,04) 3) ↓ A-γκρελίνη ολικά, IgA autoAbs (1,36 ± 0,18 vs 2,0 ± 0,09, p = 0,007)
Lawson et al. 2011 [72]	Ασθενών- Μαρτύρων	16 ΨΑ (25,9 ± 1,5) 12 με Υποθαλαμική Αμηνόρροια (ΥΑ, 27,3 ± 1,8) 17 Παχύσαρκες (29,5 ± 2,0) 20 Υγιείς (27,2 ± 1,6)	PYY 12ωρη- Κορτιζόλη ΔΜΣ	EDE-Q EDI-2	• Βαρύτητα συμπτωματολογία διαταραγμένης σίτισης σε σχέση με επίπεδα ορμονών	<b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> 1) ↑ PYY (96,6 ± 6,8 vs 78,0 ± 6,0, p = 0,05) 2) ↑ 12ωρη-Κορτιζόλη (11,6 ± 0,9 vs 7,6 ± 0,4, p < 0,0001) <b>ΨΑ vs Παχύσαρκοι:</b> 1) ↑ PYY (96,6 ± 6,8 vs 66,4 ± 2,7, p < 0,0002) 2) ↑ 12ωρη-Κορτιζόλη (11,6 ± 0,9 vs 9,4 ± 0,9, p < 0,0001) <b>ΨΑ vs ΥΑ:</b> ↑ PYY (96,6 ± 6,8 vs 78,0 ± 6,0, p = 0,02) <b>Συσχέτιση EDE-Q και EDI-2 με PYY και κορτιζόλη:</b> + ανεξάρτητα του ΔΜΣ
Bronsky et al. 2011 [73]	Ασθενών- Μαρτύρων, Προοπτική	36 ΨΑ (14,9 ± 0,3) 14 Υγιείς (14,1 ± 0,9)	Ορεξίνη A IGF-1 IGF BP-3	—	• Σύγκριση ΨΑ κατά την έναρξη αποκατάστασης ΣΒ και 8 εβδομάδες έπειτα με υγιείς	<b>ΨΑ έναρξη σίτισης vs Υγιείς:</b> 1) Ορεξίνη A: 56,2 6 ± 2,4 pg/ml vs 47,15 ± 2,6 vs pg/ml, p = 0,034 2) IGF-1: 265,7 ± 22,4 μg/l vs 429,1 ± 60,2 μg/l, p = 0,216 3) IGF BP-3: 4,3 6 0,2 mg/l vs 5,7 ± 0,4 mg/l, p = 0,0006 <b>ΨΑ προ σίτισης vs ΨΑ 8 εβδομάδες μετά:</b>

					<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Ορεξίνη A: <math>56,2 \pm 2,4</math> pg/ml vs <math>47,5 \pm 1,4</math> pg/ml, <math>p = 0,03</math></li> <li>2) IGF-1: <math>265,7 \pm 22,4</math> μg/l vs <math>446,8 \pm 29,6</math> μg/l, <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>3) IGF BP-3: <math>4,3 \pm 0,2</math> mg/l vs <math>5,7 \pm 0,4</math> mg/l, <math>p = 0,0002</math></li> </ol>
Fazeli et al. 2010 [74]	Ασθενών-Μαρτύρων	11 ΨΑ ( $16,5 \pm 0,6$ ) 12 Υγιείς ( $15,7 \pm 0,5$ )	FGF-21	—	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα στη σύγκριση των 2 ομάδων</li> <li>2) Θετικές συσχέτιση προέκυψαν ανάμεσα του FGF-21 και %ΛΜΣ (<math>r = 0,64</math>, <math>p = 0,03</math>), της γλυκόζης (<math>r = 0,8</math>, <math>p &lt; 0,01</math>), λεπτίνης (<math>r = 0,67</math>, <math>p &lt; 0,02</math>)</li> <li>3) Θετική συσχέτιση μεταξύ FGF-21 και GH ελέγχοντας για το %ΛΜΣ και GH</li> <li>4) Αρνητική συσχέτιση με IGF-I σε συγκεντρώσεις <math>&gt; 300</math> g/ml και με IGF-1 (<math>r = 0,88</math>, <math>p = 0,004</math>) που παρέμεινε στατιστικά σημαντικό ελέγχοντας για HOMA-IR (<math>p = 0,01</math>)</li> </ol>
Brick et al. 2010 [75]	Ασθενών-Μαρτύρων	11 ΨΑ ( $31,7 \pm 2,2$ ) 11 Υγιείς νορμοβαρείς ( $30,5 \pm 2,3$ )	IGF-I GH	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Διερεύνηση των επιπέδων IGF-I και GH υπό το φάσμα της δυσθρεψία</li> </ul> <p><b>ΨΑ vs Νορμοβαρείς vs Παχύσαρκους:</b> GH: <math>3,8 \pm 0,6</math> ng/ml vs <math>3,4 \pm 0,5</math> ng/ml vs <math>0,76 \pm 0,1</math> ng/ml, <math>p &lt; 0,0001</math></p>

10  
 Παχύσαρκοι  
 τύπου I-II (33,3  
 ± 1,9)

IGF-I: 147 ± 11 ng/ml vs 222  
 ±25 ng/ml vs 164 ± 16 ng/ml, p  
 < 0,016

**Συσχετίσεις GH:**

ΨΑ:

- 1) - ΔΜΣ (p = 0,001)
- 2) - Λίπος κορμού (p = 0,001)
- 3) + IGF-I (p = 0,02)
- 4) - Ινσουλίνη (p = 0,001)

**Συσχετίσεις IGF-I:**

ΨΑ:

- 1) + ΔΜΣ (p = 0,03)
- 2) + Λίπος κορμού (p < 0,006)
- 3) + Τεστοστερόνη & ελεύθ, τεστοστερόνη (p = 0,048/p = 0,032)

Haluzíková et al. 2009 [76]	Ασθενών-Μαρτύρων	19 ΨΑ (25 ± 1,34) 16 Υγιείς (24,7 ± 0,59)	FABP CRP	—		<b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> 1) ↓ CRP (0,9 ± 0,65 vs 3,2 ± 1,15, p < 0,05)
Holtkamp et al. 2008 [77]	Ασθενών-Μαρτύρων, Προοπτική	28 ΨΑ (15,3 ± 1,2) 19 Υγιείς (15,0 ± 1,2)	S100B	—	• Δύο χρόνοι λήψης αίματος: T1 την ημέρα πριν την έναρξη της σίτισης και T2 μετά από 12 εβδομάδες σίτισης	<b>Υγιείς vs T1 vs T2:</b> S100B: 0,127 ± 0,077 μg/L vs 0,077 ± 0,023 μg/L vs 0,107 vs 0,035 μg/L <b>Συσχετίσεις με S100B:</b> 1) - Ηλικία με όλο το δείγμα (r = -0,47, p = 0,001) και τη ΨΑ (r = -0,37, p = 0,0) 2) + ΔΔΜΣ (r = 0,41, p = 0,03) 3) + ΔΛεπτίνης (r = 0,48, p = 0,01)

**Γρ/κή παλινδρόμηση:**

ΔΛεπτίνης (t = 2,01, p = 0,05)

Dostálová et al. 2008 [78]	Ασθενών-Μαρτύρων	17 ΨΑ (25,0 ± 1,34) 17 Υγιείς (24,7 ± 0,59)	FGF-19 FGF-21	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Συσχετίσεις ανάμεσα στις 2 ομάδες ανέδειξαν όποια αποτελέσματα με αυτές του συνόλου του δείγματος (δεν παρουσιάζονται στο άρθρο)</li> </ul>	<p><b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> FGF21 112,4 ± 23,44 pg/ml vs 272,3 ± 40,04 pg/ml</p> <p><b>Συσχετίσεις με FGF21:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) + ΔΜΣ (r = 0,539, p = 0,001)</li> <li>2) + Λεπτίνη r = 0,620, p &lt; 0,001)</li> <li>3) + Ινσουλίνη (r = 0,420 , p = 0,041)</li> <li>4) - Αδιπονεκτίνη (r = - 0,484, p = 0,005)</li> </ol>
Støving et al. 2007 [79]	Ασθενών-Μαρτύρων, Προοπτική	20 ΨΑ-Π (27,6 ± 8,0) 7 ΨΑ-K-Y (26,3 ± 6,1) 8 ΨΑ υπό αντισυλληπτικ ή αγωγή (23,9 ± 5,6) 24 Υγιείς (29,9 ± 6,4) 10 ΨΑ-Θ (23,9 ± 7)	Ολική IGF-I Ελεύθ, IGF-I Βιοδραστική IGF-I IGFBP-1 IGF-1 & IGFBP-1	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 ομάδες σύγκρισης: α) Υγιείς β) Απώλεια ΣΒ ≥ 5% ανά 4 εβδομάδες γ) Σταθερότητα ΣΒ &lt; 5% ανά 4 εβδομάδες δ) Αύξηση ΣΒ ≥ 5% ανά 4 εβδομάδες</li> <li>• Τα αποτελέσματα που παρουσιάζονται είναι στατιστικώς σημαντικά με * p &lt; 0,05 έναντι των υγείων</li> </ul>	<p><b>Υγιείς vs λοιπές ομάδων:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) <u>Ολική IGF-I:</u> α = 185 ± 50 μg/l β = 142 ± 62 μg/l * γ = 145 ± 32 μg/l * δ = 130 ± 36 μg/l *</li> <li>2) <u>Ελεύθ. IGF-I:</u> α = 0,47 ± 0,20 β = 0,25 ± 0,1 μg/l * γ = 0,22 ± 0,07 μg/l * (δ = 0,20 ± 0,09 μg/l *</li> <li>3) <u>Βιοδραστική IGF-I:</u> α = 0,47 ± 0,2 μg/l β = 1,2 ± 0,7 μg/l *</li> </ol>

$\gamma = 1,2 \pm 0,3 \mu\text{g/l}^*$   
 $\delta = 1,1 \pm 0,2 \mu\text{g/l}^*$   
 4) IGFBP-1:  
 $\alpha = 48,6 \pm 22,9 \mu\text{g/l}$   
 $\beta = 76,4 \pm 42 \mu\text{g/l}^*$   
 $\gamma = 62 \pm 18 \mu\text{g/l}^*$   
 $\delta = 72 \pm 23 \mu\text{g/l}^*$

Moyano et al. 1998 [80]	Ασθενών-Μαρτύρων	92 ΨΑ (15 ± 1,8) 52 Υγιείς (15 ± 2,5)	Ταυρίνη Ασπαραγίνη Γλουταμίνη Γλυκίνη Κυστίνη Μεθειονίνη Φαινυλαλανίνη Ορνιθίνη Ιστιδίνη Αργινίνη Ολικά ελεύθ, αμινοξέα Ολικά μη απαραίτητα αμινοξέα	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Στο σύνολο υπολογίστηκαν στο πλάσμα 24 αμινοξέα, οι οποίες συγκεντρώσεις τους ήταν μη στατιστικά σημαντικές στις 2 ομάδες</li> <li>• Τα αποτελέσματα των ασθενών είναι από νοσηλευμένες οι οποίες έκαναν τυπικό εργαστηριακό έλεγχο λόγω κάποιας κανονισμένης χειρουργικής μικροεπέμβασης</li> </ul>	<b>ΨΑ vs Υγιείς:</b> 1) ↑ Ταυρίνη (133 vs 45, p < 0,0001) 2) ↑ Ασπαραγίνη (102 vs 69, p < 0,0001) 3) ↑ Γλουταμίνη (531 vs 432, p < 0,0001) 4) ↑ Γλυκίνη (241 vs 222, p < 0,01) 5) ↓ Κυστίνη (29 vs 35, p < 0,0001) 6) ↑ Μεθειονίνη (27 vs 23, p < 0,01) 7) ↑ Φαινυλαλανίνη (63 ως 54, p < 0,001) 8) ↑ Ορνιθίνη (79 vs 57, p < 0,0001) 9) ↑ Ιστιδίνη (91 vs 81, p < 0,001) 10) ↓ Αργινίνη (64 vs 73, p < 0,0001) 11) ↑ Ολικά ελεύθ, Αμινοξέα (2843 vs 2599, p < 0,001) 12) ↑ Ολικά μη απαραίτητα αμινοξέα (2017 vs 1832, p < 0,0001)
-------------------------	------------------	--	---	---	---	---

- 13) ↑  
Φαινυλαλανίνη/Τυροσίνη  
( $p < 0,0001$ )
- 14) ↑ Μεθειονίνη/Κυστεΐνης  
( $p < 0,001$ )

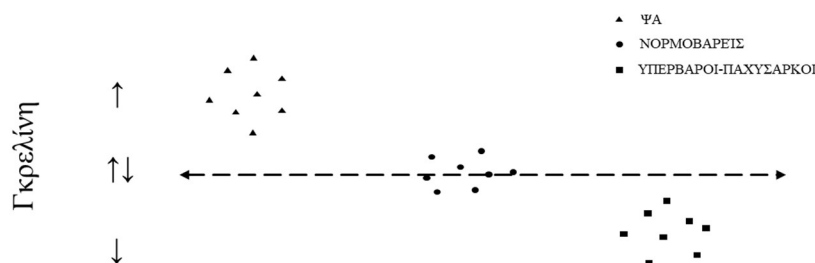
---

*p*: *p* value, *d*: Cohen's *d*-Standardized mean difference, *z*: Fisher's *z*, *SMD*: Standardised Mean Difference, *CI*: Confidence Interval, *g*: effect size  
*ΨΑ*: Ψυχογενή Ανορεξία Περιοριστικού Τύπου, *ΨΑΘ*: Ψυχογενή Ανορεξία Θεραπευμένη (αποκατάσταση ΣΒ), *ΨΑ-Κ-Υ*: Ψυχογενή Ανορεξία-Καθαρτικού-Υπερφαγικού Τύπου, *ΨΒ*: Ψυχογενή Βουλιμία, *ΔΕΥ*: Διαταραχή Επεισοδιακής Υπερφαγίας, *ΙΑ*: Ιδιοσυγκρασιακά αδύνατοι (constitutionally thin)  
*ΔΜΣ*: Δείκτης Μάζας σώματος *ΛΜΣ*: Λιπώδης Μάζα Σώματος, *ΑΜΣ*: Άλιπη Μάζα Σώματος, *%ΑΜΣ*: ποσοστό Λιπώδους Μάζας Σώματος, *ΟΠ*: Οστική Πυκνότητα  
*α-Γκρελίνη*: ακυλιωμένη Γκρελίνη, *μη-α-Γκρελίνη*: μη-ακυλιωμένη Γκρελίνη, *15d-PGJ2*: 15-Deoxy-Delta-12,14-prostaglandin J2, *PGE2*: Προσταγλαδίνη E2, *COX-2*: Κυκλοοξυγενάση-2, *iNOS*: Συνθάση Οξειδίου του Αζώτου, *PPARγ*: Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, *PYY*: Peptide tyrosine-tyrosine, *CCK*: Χολοκυστοκίνη, *PP*: Παγκρεατικό Πολυπεπτίδιο, *TNF-α*: Tumor Necrosis Factor alpha, *BDNF*: Brain derived neurotrophic factor, *IL*: Ιντερλευκίνη, *TGF-β*: Transforming growth factor beta, *CRP*: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, *IFN*: Ιντερφερόνη, *MCP-1*: Monocyte Chemoattractant Protein-1, *VEGF*: Vascular Endothelial Growth Factor, *EGF*: Epidermal Growth Factor, *bFGF*: basic Fibroblast Growth Factor, *FLT3L*: FMS-like tyrosine kinase 3, *FLT1*: FMS-related tyrosine kinase 1, *GM-CSF*: Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor, *ICAM-1*: Intercellular Adhesion Molecule 1, *IP-10*: Interferon  $\gamma$ -induced protein-10, *MCP*: Monocyte Chemoattractant Protein, *MIP*: Macrophage Inflammatory Protein, *PIGF*: Placental Growth Factor, *SAA*: Serum Amyloid A, *TARC*: thymus and activation-regulated, *TIE2*: Tyrosine Kinase 2, *IGF-1*: Insulin Growth Factor-1, *IGF-BP*: Insulin Growth Factor Binding Protein, *FGF*: Fibroblast growth factor, *S100B*: S100 calcium-binding protein B, *FABP*: Fatty Acid-Binding Protein, *ALP*: Alkaline Phosphatase, *ROS*: Reactive oxygen species, *NADH*: reduced Nicotinamide Adenine Dinucleotide, *NPY*: Neuropeptide Y, *α-MSH*: alpha-Melanocyte Stimulating Hormone, *TSH*: thyroid Stimulating Hormone, *FSH*: Follicle Stimulating Hormone, *LH*: Luteinizing hormone, *CCL5/RANTES*: C-C Motif Chemokine Ligand 5/Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted  
*chemokine*, *VCAM-1*: Vascular cell adhesion molecule, *VEGF*: Vascular endothelial growth factor 1 *sTNF-R-I*: soluble Tumor Necrosis Receptor I, *sTNF-R-II*: soluble Tumor Necrosis Receptor II, *sIL-6-receptor*: soluble Interleukin 6 receptor, *sLR*: soluble Leptin Receptor, *R-CAT*: Αντιδραση Κατάλασης, *CAT*: Κατάλαση, *GR*: Αναγωγή της Γλουταθειόνης, *GPx*: Υπεροξειδάση της Γλουταθειόνης, *SOD*: Υπεροξειδίου της Δισμουτάσης, *GSSG*: Οξειδωμένη Γλουταθειόνη, *GSH*: Μειωμένη Γλουταθειόνη, *ApoB*: Απολιποπρωτεΐνη Β, *NO*: Νιτρικό οξύ, *oxLDL*: Οξειδωμένη LDL, *Zn*: Ψευδάργυρος, *Se*: Σελήνιο, *TBARS*: Thiobarbituric Acid Reactive Substances, *ELISA*: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, *RIA*: Radioimmunoassay  
*VAS*: Visual Analogue Scale, *EDI*: Eating Disorders Inventory, *BITE*: Bulimic Investigatory Test, Edinburgh, *BSQ*: Body Shape Questionnaire, *HARS*: Hamilton Anxiety Rating Scale, *MADRS*: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, *BIS*: Barratt Impulsiveness Scale, *CTI*: Childhood Trauma Interview, *SCID-5-CV*: Structured Clinical Interview for DSM-5-Clinician Version, *EDE-Q*: Eating Disorder Examination-Questionnaire, *BDI*: Beck Depression Inventory,

*DASS-21: Depression, Anxiety and Stress Scale-21, SCID-I/P: Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Patient Edition Module, STAI: State-Trait Anxiety Inventory*



## 2.2.1 Χαρακτηριστικά των μελετών



**Εικόνα 2:** Αδρή σχέση συγκέντρωσης γκρελίνης και ΨΑ, Νορμοβαρών, Υπέρβαρων-Παχύσαρκων

Η αναζήτηση στη βάση δεδομένων Pubmed οδήγησε στην ανάκτηση 35 (Εικόνα. 1). Όλα τα άρθρα ήταν δημοσιευμένα σε περιοδικά. Από τα 870, συνολικά 835 άρθρα εξαιρέθηκαν σύμφωνα με κριτήρια αποκλεισμού που τέθηκαν για τη διεξαγωγή της μελέτης. Από τις 35 μελέτες, οι 10 αποτελούν μετα-αναλύσεις βιοδεικτών (Πίνακας 4) ενώ οι υπόλοιπες (Πίνακας 5) 25 κλινικές μελέτες (προοπτικές, ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές). Όπως αναφέρθηκε και στη μεθοδολογία, οι βιοδείκτες οι οποίοι εμπεριέχονται στις μελέτες των μετα-αναλύσεων εξαιρέθηκαν από την αξιολόγησή τους όσον αφορά τις κλινικές μελέτες. Παρ' όλα αυτά, σε μερικές από τις μελέτες αυτές μπορεί να συμπεριλαμβάνονται αλλά δεν λήφθηκαν υπόψιν.

## 2.3 Βιοδείκτες μετα-αναλύσεων και κλινικών μελετών

### 2.3.1 Ορμόνες του Γαστρεντερικού Συστήματος (ΓΕΣ)

Τέσσερις μετα-αναλύσεις αφορούσαν ορμόνες του ΓΕΣ. Η συγκέντρωση της γκρελίνης (ολική, α-γκρελίνη, μη-α-γκρελίνη) και η πιθανή εμπλοκή της σε παθολογίες και διαταραχές είναι ένα γεγονός ευρέως ερευνητικά πιστοποιημένο. Στο φάσμα αυτής της αυξομείωσης, το ΣΒ σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα ως προς τη συγκέντρωση της γκρελίνης στο πλάσμα [81,82]. Η μετα-ανάλυση του Seidel και των συν. [46] έδειξε ότι όλες οι μορφές της γκρελίνης στους ασθενείς με ΨΑ είναι αυξημένες κατά την έναρξη αλλά και τη διάρκεια της θεραπείας αποκατάστασης ΣΒ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες ενώ μετά την αποκατάσταση του ΣΒ αυτή η σχέση αντιστρέφεται. Όμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας παλαιότερης μετα-ανάλυσης που διεξήχθη το 2009 [49]. Ενδιαφέροντα είναι τα αποτελέσματα του Terashi και των συν. [71] ο οποίος διερεύνησε την πιθανή ύπαρξη αντισωμάτων που θα μπορούσαν να παρεμποδίζουν την πρόσδεση της γκρελίνης στους υποδοχείς της. Έλεγε τη γκρελίνη όλων των μορφών και τη σύνδεση τους με αυτοαντισώματα (autoAntibodies) των ανοσοσφαιρινών IgG-M-A κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και

1 μήνα μετά από την επανασίτιση σε σύγκριση με υγιείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε ασθενείς με ΨΑ, η γκρελίνη IgG autoAbs υπάρχει κυρίως ως ανοσολογικό σύμπλοκο με τη μη-α-γκρελίνη συνοδευόμενη από μείωση του ελεύθερου κλάσματος αυτών των autoAbs που δεσμεύουν την ακυλιωμένη και τη μ-α-γκρελίνη. Αυτή η μείωση των βιοδιαθέσιμων autoAbs γκρελίνης μπορεί να αποτελέσει τη μακροχρόνια αύξηση των επιπέδων γκρελίνης στο πλάσμα και να απαντούν στο φαινόμενο της αντίστασης στη γκρελίνη (γκρελιναιμία) στους υποσιτισμένους ασθενείς με ΨΑ.

Τέλος, μετα-ανάλυση του 2009 [49] είναι η μόνη όπου αξιολόγησε ορμόνες του ΓΕΣ όπως CKK, PP, PYY. Η μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά που ανέδειξε ήταν ανάμεσα στους διαγνωσμένου ασθενείς με ΔΠΤ (ΨΑ και ΨΒ) σε σύγκριση με τους υγιείς και αυτό μόνο κατά την έναρξη της επανασίτισης και μεταγευματική απόκρισης μόνο του PYY ανάμεσα σε ασθενείς με ΨΑ και υγιείς.

Μελέτη ασθενών με ΨΑ και τεσσάρων ομάδων σύγκριση γυναικών (ΨΑ vs υγιείς-παχύσαρκες-υγιείς με υποθαλαμική αμηνόρροια) παρουσιάζει αύξηση το PYY και της 12ωρης έκκρισης κορτιζόλης στην ομάδα της ΨΑ ενώ ταυτόχρονα συσχετίζει θετικά τα score των κλιμάκων EDE-Q και EDI-2 με τις συγκεντρώσεις και ανεξάρτητα από τη επίδραση του ΔΜΣ [72].

Οι ασθενείς με ΨΑ παρουσιάζουν αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη σε σύγκριση με τους υγιείς. Διαμεσολαβητική σχέση στη ρύθμιση του ΣΒ έδειξε να υπάρχει με τη διαφορά του ΔΜΣ μεταξύ των ασθενών με ΨΑ και όχι με τη διαφορά σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες [48]. Από την οπτική της σύστασης σώματος, η ινσουλίνη (καθώς και η γλυκόζη) νηστείας προ της θεραπείας της αποκατάστασης του ΣΒ ήταν μειωμένη σε ασθενείς με ΨΑ ανεξάρτητα από τη ΔΜΣ. Οι συγκεντρώσεις ομαλοποιήθηκαν μετά τη θεραπεία, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη ευαισθησία στην ινσουλίνη αποτελεί προσωρινό-καταστασιακό φαινόμενο [53].

### 2.3.2 Κυτοκίνες

Στη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση ως προς την παρουσία in vivo κυτοκινών, του Dalton και των συν. [50], αξιολογήθηκαν οι συγκεντρώσεις της TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 και TGF- $\beta$  ανάμεσα σε ασθενείς με ΔΠΤ (μικτό δείγμα ΨΑ και ΨΒ) και ΨΑ σε σχέση με υγιείς ως ομάδα ελέγχου. Ως προς την πρώτη σύγκριση, στατιστικά σημαντικές αναδείχθηκαν οι συγκεντρώσεις της TNF- $\alpha$  και της IL-6 ενώ για τη δεύτερη η TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  και IL-6. Η συγκέντρωση της IL-6 φάνηκε ότι επηρεάζεται από την ηλικία αλλά το αποτέλεσμα αυτής της μετα-παλινδρόμησης μπορεί να αποδίδεται στην υψηλή ετερογένεια του δείγματος. Όμοια ήταν τα αποτελέσματα μελέτης μετα-ανάλυσης του 2015 [51] για TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  και IL-6. Η ίδια μελέτη, ανάμεσα σε ασθενείς με ΨΑ και ομάδα ελέγχου υγείων παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα του υδατοδιαλυτών υποδοχέων sTNF-R-II και sIL-6-receptor. Η μετα-παλινδρόμηση συσχέτισε θετικά την IL-6 με την σύντομη

διάρκεια της διαταραχής και όχι την ηλικία των ασθενών με ΨΑ. Επίσης, σημειώνεται ότι με την αποκατάσταση του ΣΒ τα επίπεδα των κυτοκινών έφτασαν σε συγκεντρώσεις μη στατιστικά σημαντικές σε σχέση με την ομάδα ελέγχου.

Τέσσερις κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συκέντρωση των κυτοκινών υπό διαφορετικό πρίσμα. Η IL-18 αξιολογήθηκε από τον Tanaka και τους συν. όπου ήταν μειωμένη σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, αντίθετη ήταν η συσχέτιση με την IL-18 και το ΔΜΣ όπου ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για την ομάδα ελέγχου [59]. Σε μεικτό δείγμα διαγνωσμένων ατόμων με και χωρίς ψυχοπαθολογία ΔΠΤ (ΨΑ, ΔΕΥ, Νορμοβαρείς, Παχύσαρκοι) έγινε απόπειρα διαφοροδιάγνωσης μεταξύ των ομάδων σε πλήθος κυτοκινών. Οι συγκεντρώσεις της IL-10, της IL-8 και της INF-γ φαίνεται ότι προέβλεπαν τις διατροφικές συμπεριφορές των διαγνωσμένων ασθενών με ΔΠΤ, με διαφορετικό τρόπο η κάθε μία [60]. Μεγάλης αξίας ευρήματα με πολύ χρήσιμα αποτελέσματα ήταν η μελέτη του Dalton και συνεργατών του [61]. Χρησιμοποιώντας 2 ερωτηματολόγια για την εξέταση βαρύτητας της ΨΑ, μετρώντας μια πληθώρα κυτοκινών, μέσω παλινδρομήσεων εξέτασε την επίδραση διαφόρων μεταβλητών. Συμπερασματικά, στο σύνολο του δείγματος, ως συγχυτικοί παράγοντες παρουσιάζονται:

- 1) Η ηλικία για τις συγκεντρώσεις των Eotaxin-3, IFN-γ, MCP-1, MIP1-α, SAA και TNF-α,
- 2) Ο ΔΜΣ για τις συγκεντρώσεις των IL-4, IL-6, IL-10, IL-12/IL-23p40, IL-15 και TNF-β και
- 3) Το ποσοστό του ΔΜΣ για τις συγκεντρώσεις των IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 / IL-23p40, IL-15 και TNF-β

Επίσης η διάρκεια της διαταραχής φάνηκε να προβλέπει τις συγκεντρώσεις των IL-4, IL-12/IL-23p40 και MCP-1, το υψηλό score του EDE-Q των IP-10 και PlGF και το υψηλό score του DASS-21 τις IL-7, IL-8, IP-10, MCP-1 και TARC [61]. Διερευνητική ανάλυση, δηλαδή σε πόσους και ποιους ασθενείς που εισήχθησαν για ενδονοσοκομειακή θεραπεία είναι αυξημένες οι κυτοκίνες. Στο σύνολο των 30 ατόμων, οι 6 εμφάνισαν μη φυσιολογικές τιμές κυτοκινών. Δεδομένου όμως ότι δεν υπάρχουν φυσιολογικές τιμές χρησιμοποιήθηκαν εργαστηριακές που μειώνει την βαρύτητα των αποτελεσμάτων [67].

### 2.3.3 Αδιποκίνες (Λιποκίνες)

Όσον αφορά τις αδιποκίνες, η συκέντρωση της λεπτίνης ήταν μικρότερη σε ασθενείς με ΨΑ ως προς του υγείς. Η μέτρησή της ήταν στατιστικά σημαντική με τη μέθοδο ELISA και RIA, με την RIA να παρουσιάζει προφίλ ελαφρώς αυξημένης συκέντρωσης στη μέτρηση της λεπτίνης. Όμοια ήταν τα αποτελέσματα για τη ρεζιστίνη, τη βισφατίνη και τον υδατοδιαλυτό υποδοχέα της λεπτίνης (sLR). Αντίθετα, αυξημένες φαίνονται οι συγκεντρώσεις της αδιπονεκτίνης, της βασπίνης και της ομεντίνης. Στην ίδια μελέτη, διαχωρίζοντας τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης ως προς του ασθενείς όπου είχαν ΔΜΣ < 16 και > 16 η

λεπτίνη ήταν υψηλότερη στο κατώφλι όπου ο ΔΜΣ ήταν μικρότερος του 16 χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά δεν υπήρχε μεταξύ των δύο κατωφλίων, που οι συγγραφείς την αποδίδουν στην υψηλή ετερογένεια του δείγματος. Πολλές μελέτες έχουν συγκρίνει τη λεπτίνη στη ΨΑ με αυτό που παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία ως Ιδιοσυγκρασιακά Αδύνατοι (IA, constitutionally thin) [83]. Βασικό χαρακτηριστικό αυτού του πληθυσμού είναι ότι ο ΔΜΣ είναι μικρότερος του 18,5 και δεν εμφανίζουν ψυχοπαθολογία σχετιζόμενη με ΔΠΤ ή άλλη παθολογία. Αυτή η μετα-ανάλυση δείχνει ότι η λεπτίνη στους IA είναι χαμηλότερη από της ΨΑ αλλά υψηλότερη των νορμοβαρών. Θετική συσχέτιση μεταξύ ΔΜΣ και λεπτίνης παρουσιάζεται ανάμεσα στους ασθενείς με ΨΑ. Σχετικά με τη μετα-παλινδρόμηση, ο ΔΜΣ και η ηλικία συσχετίστηκαν με τη μέτρηση της λεπτίνης και τη μέθοδο ELISA [52]. Συναρτήσεως της σύστασης του σώματος, η μείωση του ΔΜΣ περίπου κατά 50% αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση λεπτίνης στον ορό του αίματος η οποία ομαλοποιήθηκε με τα επίπεδα των υγείων κατά την επανάκτηση του ΣΒ [53].

### *2.3.4 Νευροτροφικοί παράγοντες*

Ο BDNF βρέθηκε χαμηλότερος στη ΨΑ σε σύγκριση με την υγεία. Θετική συσχέτιση παρουσίασε με το ΔΜΣ και αρνητική με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που εμφάνιζαν οι ασθενείς [54]. Δυσκολίες στον υπολογισμό της συγκέντρωσης του BDNF και υψηλής ετερογένειας αναφέρονται στο δημοσιευμένο άρθρο. Πλην του BDNF, υπάρχουν λίγα δεδομένα για τους υπόλοιπους νευροτροφικούς παράγοντες και τη πιθανή σχέση του με τη ΨΑ. Όσον αφορά την οικογένεια VEG (A, B, C, D, PlGF), 2 μελέτες βρέθηκαν όπου η πρώτη αξιολογούσε την επίδρασή στη διατροφική συμπεριφορά και δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση (σε αντίθεση με τη συγκέντρωση του EGF όπου προέβλεψε δυσλειτουργικές διατροφικές συμπεριφορές) [60] και η δεύτερη έδειξε ότι ο ΔΜΣ επηρεάζει τη συγκέντρωση του VEGF-C (και του BDNF), το ποσοστό του λίπους μάζας σώματος όμοια μόνο τη συγκέντρωση του VEGF-C ενώ η διάρκεια της διαταραχής τη συγκέντρωση του VEGF-A (και του BDNF). Επιπροσθέτως, το υψηλό score της κλίμακας EDE προέβλεψε τη συγκέντρωση του PlGF [61]. Τέλος, ως προς την οικογένεια FGF υπάρχουν δεδομένα για τον FGF-19 και τον FGF-21 με τη συγκέντρωση του FGF-19 χωρίς φαίνεται να διαδραματίζει κάποιο ρόλο. Το δείγμα των μελετών που αξιολόγησαν τον FGF 21 (22 και 34 όπου το ήμισυ του δείγματος ήταν ασθενείς με ΨΑ) ήταν πολύ μικρό όπου η συγκέντρωση των ασθενών και υγείων δεν ήταν στατιστικά σημαντική [74] ενώ η δεύτερη με ελαφρώς μεγαλύτερο δείγμα ήταν στατιστικά σημαντική [78]. Παρόλα αυτά εμφάνισαν πολλαπλές αρνητικές και θετικές συσχετίσεις με διάφορες μεταβλητές. Αρκετά δεδομένα υπάρχουν για το GH και IGF-I. Στο σύνολο όλες οι μελέτες δείχνουν μειωμένη συγκέντρωση GH και IGF-I όπου μετά την επανασίτιση επέστρεψαν σε φυσιολογικά επίπεδα με τους μάρτυρες ενώ 1 μελέτη μέτρηση τη πρωτεΐνη δέσμευσης του IGF-I (IGF-BP) με ίδια συμπεριφορά προ και μετά της επανασίτισης

[62,64,66,68,70,73,75,79]. Μία μελέτη εξέτασε τη βητατροφίνη η οποία ήταν μικρότερη σε σχέση με νορμοβαρής, παχύσαρκους και παχύσαρκους τυπου II μάρτυρες.

### 2.3.5 Οξειδωτικό στρες

Μετά τη θεραπεία αποκατάστασης βάρους σε σχέση με το χρόνο προ αποκατάστασης, μετρήθηκαν και αξιολογήθηκαν αντιοξειδωτικοί δείκτες. Η αλβουμίνη, η R-CAT και η ολική αντιοξειδωτική ικανότητα αυξήθηκαν ενώ η AroB και η SOD μειώθηκαν [55]. Η ίδια ομάδα, συγκρίνοντας αυτή τη φορά την αντίστροφη σχέση (ΨΑ προ αποκατάστασης ΣΒ σχέση σύγκριση με την αποκατάσταση) ανέδειξαν αυξημένη AroB, αριθμό αιμοπεταλίων, CAT και GSSH με την μετα-παλινδρόμηση να συσχετίζει την ηλικία και την AroB με τη μέση την αυξημένη ηλικία σε σχέση με τους υγιείς. Στον αντίποδα, η oxLDL, το NO (πλάσματος και εκπνεόμενο), η SOD, η γλουταθειόνη (ολική και ελεύθερη), η κυστεΐνη και β+γ-τοκοφερόλη ήταν μειωμένες [56]. Τα ισοπροστανία (15d-PGJ<sub>2</sub>) στη ΨΑ είναι χαμηλά με την κυκλοοξυγενάση-2 και τη δραστηριότητα της γλουταθειόνης να είναι αυξημένες [57]. Ο Victor και συν. [63] έλεγξαν τη μιτοχονδριακή δύναμη η οποία ήταν χαμηλή σε σχέση με υγιείς ενώ παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα ελεύθερων ριζών O<sub>2</sub> και χαμηλή κατανάλωση O<sub>2</sub> του μιτοχονδρίου των λευκοκυττάρων.

### 2.3.6 Σύσταση σώματος

Ξεκινώντας αναφερόμενοι στο ΛΜΣ, στο σύνολο οι γυναίκες και οι άνδρες με ΨΑ προ της θεραπείας εμφάνιζαν μείωση κατά 50% σε σύγκριση με τους υγιείς. Το %ΛΜΣ και η απόλυτη τιμή του συσχετίστηκαν αρνητικά με την ολική οστική πυκνότητα στις γυναίκες και μόνο η απόλυτη τιμή του ΛΜΣ συσχετίστηκε όμοια με τη μέση ηλικία της διάγνωσης της ΨΑ. Με την επανασίτιση, η διαφορά του ΛΜΣ με τους υγιείς ήταν 2,5% (όπου για τις γυναίκες ήταν 13,9% και για τους άνδρες 7,5% προ της θεραπείας). Η μετα-παλινδρόμηση έδειξε ότι το ΛΜΣ και η αύξηση του κατά τη διάρκεια της θεραπείας συσχετίστηκε αρνητικά με τη παρουσία αμηνόρροιας σχέση που έχασα τη στατιστική της σημαντικότητα με την ανάκτηση του ΣΒ. Η κατανομή του ΛΜΣ ήταν μικρότερη στο κορμό και τα κάτω άκρα ενώ με την ανάκτηση του ΣΒ το λίπος στο κορμό αυξήθηκε κατά 12% σε σχέση με τους υγιείς. Η αμηνόρροια συσχετίστηκε σημαντικά με το λίπος των κάτω άκρων ενώ η σύσταση του σώματος δεν επηρεάστηκε από το ύψος, καθώς οι γυναίκες, οι άνδρες και οι υγιείς δεν έδειξαν σημαντική διαφορά έπειτα από την θεραπεία αποκατάστασης ΣΒ. Ομοίως για την ηλικία. Η ΑΜΣ ήταν μεγαλύτερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες όπου κατά τη διάρκεια της θεραπείας, στο σύνολο του φύλου, με την αύξηση του ΣΒ οι υγιείς υπερίσχυαν της ομάδα των ασθενών κατά 1,82 kg. Στο τέλος της θεραπείας, οι ασθενείς με ΨΑ είχαν ελαφρώς μικρότερη ΑΜΣ από τους υγιείς κατά 1,27 kg. Ως προς την κατανομή της ΑΜΣ προ θεραπείας, οι υγιείς είχαν 1,5% και 0,9% μεγαλύτερη

ΑΜΣ κάτω άκρων και κορμού αντίστοιχα. Χαμηλή ήταν η ποσότητα του συνολικού νερού στους ασθενείς με ΨΑ. Πριν από τη θεραπεία, το ολικό νερό του σώματος στις γυναίκες με ΨΑ συσχετίστηκε με ΛΜΣ και τη διαφορά στη ΑΜΣ αυτών και των υγείων. Πριν τη θεραπεία, μόνο η ποσότητα του συνολικού νερού του σώματος ήταν σημαντικά διαφορετική μεταξύ των γυναικών μεταξύ του περιοριστικού ή καθαρτικού τύπου ΨΑ. Ως προς τι φυλετικές ορμόνες, οι συγκεντρώσεις των στεροειδών ορμονών άλλαξαν δείχνοντας υψηλή κορτιζόλη, χαμηλή οιστραδιόλη και φυσιολογική τεστοστερόνη. Η οιστραδιόλη συσχετίστηκε αρνητικά με τη ΑΜΣ, ενώ η κορτιζόλη συσχετίστηκε θετικά με τη ΛΜΣ [53]. Προοπτική μελέτη 62 γυναικών με ΨΒ ότι το ΛΜΣ 21,2% (και όχι το ΣΒ ή ο ΔΜΣ) είχε την υψηλότερη διακριτική ικανότητα για την έναρξη της έμμηνου ρύσης με ευαισθησία = 88%, ειδικότητα = 85% και θετική προγνωστική τιμή = 93% [58].

### *2.3.7 Λοιποί βιοδείκτες*

#### *C-αντιδρώσα πρωτεΐνη*

Μετα-ανάλυση δείχνει μειωμένη CRP [51]. Στο σύνολο 3 μελέτες ασθενών μαρτύρων αξιολόγησαν την CRP εκ των οποίων οι 2 δεν ανέδειξαν καμία διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες [61,67]. Η Haluzíkonά και συν. [76] βρήκαν τη CRP μικρότερη σε ΨΑ σε σύγκριση με τους υγιείς σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα.

#### *Κορτιζόλη*

Η κορτιζόλη σε 4 μελέτες ασθενών μαρτύρων παρατηρήθηκε αυξημένη σε ασθενείς με ΨΑ σε σχέση με τους υγιείς [64,66,70,72]. Επίσης αυξημένη ήταν σε σύγκριση με την ομάδα των ΙΑ [72] καθώς και των παχύσαρκων [64].

#### *Μεταβολισμός σιδήρου*

Οι Papillard-Marechal και οι συ. [69] αξιολόγησαν το σίδηρο και τον μεταβολισμό του μέσω των υποδοχέων της τρανσφερίνης, της φερριτίνης και της εψιδίνης. Ο υδατοδιαλυτός υποδοχέας sTIR ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερος από την υγείων με τη φερριτίνη και την εψιδίνη να είναι στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα. Θετική συσχέτιση παρουσίασαν η φερριτίνη και η εψιδίνη [69].

## *Αμινοξέα*

Μελέτη ασθενών-μαρτύρων αξιολόγησε την συγκέντρωση των απαραίτητων και μη απαραίτητων αμινοξέων σε 92 ασθενείς με ΨΑ και 52 υγιείς. Στο σύνολο, παρατηρήθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις στο αίμα στους ανορεκτικούς (πλην της κυστίνης και αργινίνης), στα ολικά ελεύθερα καθώς και τα μη απαραίτητα αμινοξέα όπως επίσης ο λόγος Φαινυλαλανίνη/Τυροσίνη και Μεθειονίνη/Κυστεΐνης [80].

## *α-Klotho*

Η α-klotho είναι ένζυμο το οποίο ενεργοποιεί το FGF-23. Προοπτική μελέτη ασθενών με ΨΑ και ΨΒ έδειξαν μειωμένες συγκεντρώσεις του α-klotho οι οποίες όμως μετά την επανασίτιση αυξήθηκαν. Αρνητική συσχέτιση παρουσίασε με το z score της ΟΠ και θετική με την ALP. [62]

## *α-MSH*

Η ενδογενής πεπτιδική ορμόνη α-MSH μετρήθηκε σε πολλαπλούς χρόνους έτσι ώστε η συγκέντρωσή της να ανταποκρίνεται στην 24ωρη κικαρδικότητά της. Οι ασθενείς με ΨΑ είχαν χαμηλότερη συγκέντρωση α-MSH σε σχέση με την ομάδα ΙΑ και των υγείων [64].

## *Νευροπεπτίδιο 26RFa*

Όμοια, 24-ωρη συγκέντρωση 26RFa υπολογίστηκε και οι ομάδες σύγκρισής ήταν ΨΑ, ΨΒ, ΙΑ και υγιείς. Ανάμεσά τους, οι ασθενείς με ΨΑ είχαν τη υψηλότερη συγκέντρωση του νευροπεπτιδίου και ακολούθως οι ασθενείς με ΨΒ [70].

## *Ορεξίνη Α*

Ορεξίνη Α (ή αλλιώς υποκρετίνη Α) μετρήθηκε πριν την έναρξη της σίτισης, κατά το πέρας 8 εβδομάδων και οι συγκρίσεις αυτών των χρόνων έγιναν σε σχέση με υγιείς μάρτυρες. Προ της έναρξης της σίτισης, οι ασθενείς με ΨΑ είναι υψηλότερες τιμές ορεξίνης Α σε σύγκριση με τους υγιείς. Μετά από 8 εβδομάδες σίτισης αυτή η σχέση δεν ήταν πλέον στατικά σημαντική [73].

### *S100 calcium-binding protein B (S100B)*

Μία μελέτη έδωσε πληροφορίες για το S100B, πρωτεΐνη που παράγεται από αστροκύτταρα και παίζει το ρόλο νευροτροφικού παράγοντα και νευρωνικής πρωτεΐνης επιβίωσης που θα μπορούσε δυνητικά να αποτελέσει βιοδείκτη. Ασθενείς με ΨΑ προ έναρξης της θεραπείας αποκατάστασης ΣΒ και 12 εβδομάδες μετά σε σχέση με υγιείς ανέδειξε χαμηλή S100B η οποία μετά από την σίτιση ήταν μη στατιστικά σημαντική η διαφορά [77].

### **3. Συζήτηση**

Έως σήμερα δεν υπάρχει κάποιος έγκυρος βιοδείκτης αξιολόγησης της διαταραχής της ΨΑ. Οι μετα-αναλύσεις είναι το πρώτο ίσως εργαλείο το οποίο μας δίνει μία συνολική εικόνα για την αξιολόγηση κάποιου. Ευδιάκριτο από τις μελέτες στην ΨΑ είναι το συμπέρασμα ότι μεγάλο μέρος των επιπλοκών (βιολογικών, σωματικών και συμπεριφορικών) είναι αποτέλεσμα της στέρησης τροφής-αυτοπροκαλούμενη ασιτία που αποτελεί το βασικό χαρακτηριστικό της διαταραχής. Ως εκ τούτου, με την επανασίτιση οι βιολογικές, οι σωματικές επιπλοκές ιώνται πλήρως καθώς και μέρος των συμπεριφορών εκτός εάν υπάρχει συννοσηρότητα κάποιας διαταραχής προσωπικότητας. Ο πληθυσμός με διάγνωση ΨΑ έχει ως βασικό διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο αλλά και κριτήριο βαρύτητας το ΔΜΣ ενώ η ΨΒ τη τις αντισταθμιστικές συμπεριφορές [1]. Παρ' όλα αυτά, στην κλινική πράξη οι διαταραχές αλληλεπικαλύπτονται και αυτό αποτελεί από μόνο του ένας συγχυτικός παράγοντας και μάλιστα συχνός.

Από τις αδιποκίνες, η πιο μελετημένη είναι η λεπτίνη όπου με την επανάκτηση βάρους επιστρέφει στα επίπεδα των υγιών. Πάρα ταύτα, δυνητικά θα μπορούσε να αποτελεί βιοδείκτη καταστασιακός της διαταραχής. Προοπτική μελέτη από πάσχοντες από ΨΑ και ΨΒ και μαρτύρων έθεσε ως κατώφλι λεπτίνης τα 2 μg/L με ευαισθησία 89% και ειδικότητα 97%. Αυτή η συγκέντρωση της λεπτίνης διαχωρίζει τους ασθενείς με ΨΑ από τους με ΨΒ και προβλέπει τη διάρκεια της αμηνόρροιας. Η αρνητική προγνωστική τιμή είναι πολύ υψηλή (99%). Ως εκ τούτου, το δείγμα με αρνητικό τεστ, δηλαδή λεπτίνη > 2 μg/L, είναι πολύ απίθανο να παρουσίαζαν ΨΑ. Η χαμηλή θετική προγνωστική αξία του 60% συνεπάγεται ότι απαιτούνται περαιτέρω διαγνωστικές αξιολογήσεις για το διαχωρισμό της διαταραχής όπως ψυχιατρική αξιολόγηση [84]. Από την μετα-ανάλυση του Καραγεωργίου και των συν. [52] προέκυψε το δεδομένο ότι οι ασθενείς με ΔΜΣ < 16 παρουσίασαν λεπτίνη 4,04 μg/L. Η μείωση του ΔΜΣ περίπου κατά 50% αντικατοπτρίζει τη συγκέντρωση λεπτίνης στον ορό του αίματος η οποία ομαλοποιήθηκε με τα επίπεδα των υγιών κατά την επανάκτηση του ΣΒ κατά Hübel και συν. [53]. Αυτά τα στοιχεία μαζί συνθέτουν τους βασικούς πυλώνες ώστε η λεπτίνη να αποκτήσει διαγνωστική αξία ίσως ως προς τη βαρύτητα της διαταραχής και τρέχων κίνδυνο που έως τώρα ορίζεται από τον αδρό δείκτη του ΔΜΣ. Άλλωστε, μέσω της



θεωρίας Gravitostat διαπιστώνουμε ότι και μόνο το βάρος αποτελεί σηματοφόρο μήνυμα στον εγκέφαλο για την ενεργοποίηση της λεπτίνης και του FGF και τη ρύθμισή του [85,86].

Σύμφωνα με τον αλγόριθμο της ASPEN για τον ορισμό και την κατηγοριοποίηση των δυσθρεπτικών συνδρόμων, ξεκινάμε από την αναγνώριση του διατροφικού κινδύνου που αντιστοιχεί σε μειωμένη πρόσληψη ενέργειας ή μάζας σώματος. Εν συνεχεία, είναι η αξιολόγηση της παρουσίας ή απουσίας φλεγμονής. Εάν απουσιάζει η φλεγμονή τότε το δυσθρεπτικό σύνδρομο ονομάζεται δυσθρεψία σχετιζόμενη με ασιτία-μαρασμός όπου κατατάσσεται η ΨΑ [87,88]. Ωστόσο, ο μηχανισμός την δυσθρεψίας στην ΨΑ φαίνεται να είναι πιο πολύπλοκος καθώς όλα βαίνουν καλώς έως ότου το γλυκογόνο εξαντληθεί. Έπειτα το υπόστρωμα που χρησιμοποιείται για τη παροχή ενέργειας είναι το λίπος (με τη μορφή κετονών) και τελικώς καταλήγει στον καταβολισμό των πρωτεϊνών όπου και πλέον η κατάσταση αυτή ονομάζεται protein energy malnutrition (PEM) [89]. Συνήθως, οι ασθενείς με ΨΑ καλύπτουν τις πρωτεϊνικές ανάγκες τους. Το PEM αποτελεί καταβολική κατάσταση των αποθεμάτων πρωτεΐνης και πλέον στη διαδικασία αυτή παρουσιάζεται φλεγμονή [88] κάτι που στην ΨΑ μάλλον συμβαίνει σε δεύτερο χρόνο. Η αύξηση των κυτοκινών IL-1β, IL-6 και TNF-α [50,51] και των αυξητικών-νευροτροφικών παραγόντων [54] μπορεί να αποτελεί νευρο-ανοσοαπόκριση στη προσπάθεια ενίσχυσης του καταβολισμού των πρωτεϊνών για την παροχή ενέργειας ενώ ταυτόχρονα μπορεί να ευαισθητοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα και έτσι να δικαιολογείται το γεγονός ότι παρόλο του υποσιτισμού οι ασθενείς με ΨΑ δε νοσούν όσο εύκολα θα περιμέναμε από λοιμώξεις [89]. Η επανασίτιση όμως επιφέρει την πλήρη ύφεση και επιστροφή της ανοσοβιολογίας των ασθενών στην κανονικότητα. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία μελέτη περίπτωσης ασθενούς με χρόνια ΨΑ και νόσο του Crohn όπου μετά την έναρξη αγωγής με anti-TNF-α βελτίωσε τόσο τη παθολογική όσο και η ψυχοπαθολογική εικόνα του περιστατικού [90].

Αν και η κατανάλωση λαχανικών είναι υψηλή στην ΨΑ η αντιοξειδωτική ικανότητα του οργανισμού είναι μειωμένη. Με την επανασίτιση και αυτό το γεγονός αντιστρέφεται [55]. Σε κυτταρικό επίπεδο, η μιτοχονδριακή λειτουργία είναι σε ανισορροπία και η παρουσία ελεύθερων ριζών έντονη σε σύγκριση με υγιείς [63].

Η επανασίτιση επιφέρει τις επιθυμητές αλλαγές στη σύσταση του σώματος. Πριν από τη θεραπεία, το ΔΜΣ, η ΑΜΣ και η οστική μάζα ήταν σημαντικά μειωμένες που αποκαταστάθηκαν μερικώς μόνο μετά τη θεραπεία. Στις γυναίκες, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην κατανομή του σωματικού λίπους μετά τη θεραπεία καθώς το σωματικό λίπος αποθηκεύτηκε κυρίως στον κορμό. Επίσης, η ΑΜΣ ήταν 5 kg χαμηλότερη μάζα σε γυναίκες ασθενείς με ΨΑ, η οποία παρέμεινε χαμηλότερη ακόμη και μετά τη θεραπεία. Ο ΔΜΣ περίπου στα 21 φάνηκε να είναι σημείο σταθμός για την επανέναρξη της έμμηνου ρύσης.

Δεδομένα από λίγες μελέτες δίνουν πληροφορίες όσον αφορά τη CRP και τη κορτιζόλη. Για την πρώτη μόνο μία μελέτη αναφέρει αύξηση της [76] σε αντίθεση με δύο που δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικά

αποτελέσματα [61,67] και μία μετα-ανάλυση [57]. Αντίθετα, σε 4 μελέτες η συγκέντρωση της κορτιζόλης ήταν υψηλή [64,66,70,72]. Η αυξημένη CRP υποδηλώνει φλεγμονώδη κατάσταση. Το γεγονός όμως ότι η κορτιζόλη παρουσιάζεται αυξημένη ίσως σημαίνει ότι οι ασθενείς με ΨΑ βρίσκονται σε μία κατάσταση χρόνιου stress που τελικά να οφείλεται για την επαγωγή της φλογμονώδους διαδικασίας.

Πρωτεΐνες που δρουν ως σηματοφόρα μηνύματα της όρεξης έχουν επίσης μελετηθεί. Το νευροπεπτίδιο 26RFa [70] ήταν αυξημένα σε σύγκριση με τους υγιείς και όμοια για την ορεξίνη A όπου έπειτα από 8 εβδομάδες επανασίτισης επέστρεψε σε επίπεδα ίδια με της ομάδας ελέγχου [73]. Αντίθετα, η πεπτιδική ορμόνη α-MSH. Η αύξηση του του 26RFa και ορεξίνη A και η μείωση του α-MSH αντικατοπτρίζουν τη ενδογενή αλλοσταση [91] του οργανισμού στη μέσω της προσπάθειά αύξησης της όρεξης (υψηλή 26RFa, ορεξίνη A: ορεξιογόνα, μείωση α-MSH: ανορεξιογόνο)

Για τη διατήρηση των επιπέδων σιδήρου στους υποσιτισμένους ασθενείς φαίνεται ότι πρώτοι που μετέχουν στη "μάχη" είναι η επιδίνη και η φεριτίνη. Οι υποδοχείς της τρανσφερρίνης μειωμένοι [69]. Παρόλα αυτά, ο μεταβολισμός του σιδήρου δε φαίνεται να αποτελεί βιοδείκτης για την πορεία της ΨΑ.

Υψηλές συγκεντρώσεις των αμινοξέων (απαραίτητων και μη) παρατηρούνται σε ασθενείς με ΨΑ [80]. Λογικό εύρημα, αφού οι ασθενείς είχαν χαμηλό ΣΒ και να είναι αποτέλεσμα μυϊκού καταβολισμού για νεογλυκογένεση και διατήρηση της λειτουργίας του βιολογικών λειτουργιών [88].

Το ένζυμο α-klotho βρέθηκε μειωμένο σε προοπτική μελέτη σε ασθενείς με ΨΑ όπου μετά την επανασίτιση έφτασε στα επίπεδα των υγιών [62]. Το ένζυμο αυτό ως βασική λειτουργία του είναι η ενεργοποίηση το FGF-2 για το οποίο δεν έχουμε δεδομένα ως προς τη ΨΑ.

Τέλος, μία μελέτη αξιολόγηση τη πρωτεΐνη S100B [77]. Χαμηλή ήτα η συγκέντρωσή του, φαινόμενο που αναστράφηκε με την επανασίτιση. Το S100B θα μπορούσε να αντικατοπτρίσει τη δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος.

## 4. Συμπεράσματα

Μελέτη ανασκόπησης [92] ορίζει τα κριτήρια για τον καθορισμό ενός δείκτη υγείας. Συγκεκριμένα για την ΨΑ αναφέρει ότι δεν υπάρχει κάποιος βιοδείκτης και απαιτούνται πιο λεπτομερείς αξιολογήσεις της ειδικότητας, της ευαισθησίας και της αξιοπιστίας του εκάστοτε βιοδείκτη που μελετάται. Όπως προαναφέρθηκε, το ετερογενές δείγμα είναι κλασικό φαινόμενο στο φάσματα των ΔΠΤ. Επίσης, συνήθως προοπτικές μελέτες δεν συμπεριλαμβάνουν αρκετούς χρόνους μετρήσεων. Οι περισσότερες έχουν τουλάχιστον δύο, προ την έναρξη της θεραπείας και στο τέλος της όπου πλέον έχει επανακτηθεί το ΣΒ.

Η περιορισμένη θεραπευτική επιτυχία και διάγνωση στην ψυχιατρική υπογραμμίζει την ανάγκη για μια προσέγγιση, που ονομάζεται ψυχιατρική ακριβείας (precision psychiatry). Για την υλοποίηση αυτής, είναι χρήσιμο να ερευνηθούν και να αναπτυχθούν βιοδείκτες βασισμένοι και σε τεχνικές -omics, οι οποίοι

λαμβάνουν υπόψη περιβαλλοντικούς παράγοντες, φαινότυπους όπως και άλλες μεταβλητές [93] Προοπτικές μελέτες με υγιείς μάρτυρες, με συχνές μετρήσεις του βιοδείκτη θα έδιναν περισσότερα δεδομένα για την πορεία της αξιολόγησης ασθενών που πάσχουν από ΨΑ.

## **5. Περιορισμοί**

Για λόγους που αναφέρθηκαν στη μεθοδολογία, η βάση δεδομένων που ελέγχθηκε ήταν μόνο μία. Παράλληλα, τα άρθρα που επιλέχθηκαν και η εξαγωγή των δεδομένων έγιναν από έναν ερευνητή.

## Παράρτημα

**Πίνακας 6:** Κλινικά συμπτώματα υποσιτισμού ανά σύστημα εμφάνισης των μελετών MSE και JPW

	MSE	JPW	N = 25
<b>Καρδιαγγειακό</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Δραματική μείωση των παλμών (Μέσος όρος παλμών: από 55 στους 35 χτύπους)</li> <li>▪ Μείωση του μεγέθους της καρδιάς</li> <li>▪ Παράταση του QTc</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Αυξημένους παλμούς (17/25)</li> <li>▪ Ασταθής παλμός</li> <li>▪ Παράταση του QTc</li> <li>▪ Χαμηλή συστολική – διαστολική πίεση</li> </ul>	17 ; ; 25
<b>Αναπνευστικό</b>	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Δύσπνοια (17/25)</li> </ul>	17
<b>Γαστρεντερικό</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Μείωση κινητικότητας εντέρου (παρουσία κενώσεων 1 φορά / εβδομάδα)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Μεταγευματική επιγάστρια πληρότητα</li> <li>▪ Περιοδικά επεισόδια κράμπας στην κάτω κοιλιακή χώρα</li> <li>▪ Διάρροια</li> </ul>	12 5 18
<b>Νευρολογικό</b>	Νευρολογικά ελλείματα	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Αιμοδιέξ, μυρμήγκιασμα και αδυναμία των κάτω άκρων</li> <li>▪ Μείωση της αίσθησης του πόνου στα πόδια</li> <li>▪ Μερική απώλεια αίσθησης αφής στους μηρούς</li> <li>▪ Μερική απώλεια αίσθησης αφής με απώλεια αίσθησης πόνου στα κάτω άκρα</li> </ul>	13 4 3 8

<b>Μυϊκό</b>	▪ 21% μείωση της δύναμης τους	▪ Ανικανότητα να καθίσουν χωρίς βοήθεια	9
	▪ Μυϊκός πόνος	▪ Μυϊκή απώλεια	25
	▪ Απώλεια μυϊκής μάζας	▪ Αδυναμία των μυών της γάμπας	1
		▪ Αδυναμία των μυών του τετρακέφαλου	5
		▪ Δυσανάλογη ατροφία των μεσόστεων μυών	;
<b>Αναπνευστικό</b>		Πνευμονικό οίδημα	12
		Υπεζωκοτική συλλογή	4
<b>Δερματολογικό</b>	▪ Ανάπτυξη χονδροειδής, τραχιάς εμφάνισης του δέρματος, ως αποτέλεσμα της σκλήρυνσης των θυλακίων των μαλλιών τους	▪ Δερματικά έλκη / Ελκώδεις αλλοιώσεις άκρων	5 / 12
		▪ Υπερκερατωσικό δέρμα	12
		▪ Όνυχες πορτοκαλής αποχρώσεως	3
<b>Αιμοποιητικό</b>	▪ Μείωση του όγκου αίματος κατά 10%	▪ Αναιμία	
	▪ Αναμία		
<b>Ουροποιητικό</b>		▪ Ολιγουρία	;
<b>Οφθαλμικό</b>	▪ Λεύκανση του σκληρού χιτώνα των ματιών (καθώς τα αιμοφόρα αγγεία στα μάτια τους συρρικνώθηκαν)	▪ Ήπιες διαταραχές της όρασης	2
		▪ Φλόγωση της μεμβράνης των βλεφάρων	2
		▪ Ωχρότητα του επιπεφυκότα	;
<b>Ωτορινολαρυγγολογικό</b>	▪ Εμβοές ν	▪ Μείωση της ακοής	9
		▪ Έλκη στη γλώσσα	6
		▪ Χειλίτιδα	2
		▪ Βύσμα κυψελίδας και διάτρηση τυμπάνου	3

		▪ Σοβαρή ατροφία και ερυθρότητα της γλώσσας	4
		▪ Περιθωριακή θηλώδης ατροφία της γλώσσας	≈ 25
<b>Άλλα συμπτώματα</b>	▪ Κόπωση	▪ Αδυναμία	25
	▪ Απουσία σεξουαλικής διάθεσης	▪ Ανορεξία	25
	▪ Μείωση του μεταβολισμού	▪ Οίδημα ή ασκίτης	16
	▪ Θερμοκρασία σώματος; 34,2 °C	▪ Αιμορραγικά ούλα	8
	▪ Μειωμένο συντονισμό	▪ Κακή κατάσταση δοντιών	25
	▪ Ζάλη	▪ Τριχοφυΐα	;
	▪ Ευερεθιστότητα		
	▪ Οίδημα		
	▪ Όξυνση της ακοής (χαμηλότερη παραγωγή κεριού του αυτιού και διεύρυνση του ακουστικού καναλιού καθώς οι αυτοί τους συρρικνώνονται)		
	▪ Απώλεια λιπώδους μάζας		
	▪ Ανάπτυξη οιδημάτων (σε αστραγάλους, γόνατα και πρόσωπα)		

*Όπου ; είναι η απουσία της καταγραφής των ατόμων που παρουσιάστηκε το σύμπτωμα*

*N = αριθμός ασθενών*

## Βιβλιογραφία

- 1 American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5, 2013.
- 2 WHO ICD-10, International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision (ICD-10), World Health Organization. (2016).
- 3 A. Keski-Rahkonen, L. Mustelin, Epidemiology of eating disorders in Europe: Prevalence, incidence, comorbidity, course, consequences, and risk factors, *Current Opinion in Psychiatry*. 29 (2016) 340–345.
- 4 B.S. Judge, B.H. Eisenga, Disorders of fuel metabolism: Medical complications associated with starvation, eating disorders, dietary fads, and supplements, *Emergency Medicine Clinics of North America*. 23 (2005) 789–813.
- 5 U. Voderholzer, V. Haas, C.U. Correll, T. Körner, Medical management of eating disorders: an update, *Current Opinion in Psychiatry*. 33 (2020) 542–553.
- 6 D. Gibson, C. Workman, P.S. Mehler, Medical Complications of Anorexia Nervosa and Bulimia Nervosa, *Psychiatric Clinics of North America*. 42 (2019) 263–274.
- 7 F.R.E. Smink, D. Van Hoeken, H.W. Hoek, Epidemiology, course, and outcome of eating disorders, *Current Opinion in Psychiatry*. (2013).
- 8 A. Keski-Rahkonen, H.W. Hoek, E.S. Susser, M.S. Linna, E. Sihvola, A. Raevuori, C.M. Bulik, J. Kaprio, A. Rissanen, Epidemiology and course of anorexia nervosa in the community, *American Journal of Psychiatry*. (2007).
- 9 G.K.W. Frank, Pharmacotherapeutic strategies for the treatment of anorexia nervosa—too much for one drug?, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 21 (2020) 1045–1058.
- 10 M. Aigner, J. Treasure, W. Kaye, S. Kasper, World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Eating Disorders, (2011) 400–443.
- 11 P. Hay, D. Chinn, D. Forbes, S. Madden, R. Newton, L. Sugenor, S. Touyz, W. Ward, Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for the treatment of eating disorders, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 48 (2014) 977–1008.
- 12 N.G. Alliance, Eating Disorders: Recognition and Treatment. National Institute for Health and Care Excellence., National Institute for Health and Care Excellence (UK), London, 2017.
- 13 A.D. Ozier, B.W. Henry, Position of the American Dietetic Association: Nutrition Intervention in the Treatment of Eating Disorders, *Journal of the American Dietetic Association*. 111 (2011) 1236–1241.
- 14 A. Marks, The evolution of our understanding and treatment of eating disorders over the past 50 years, *Journal of Clinical Psychology*. 75 (2019) 1380–1391.
- 15 G. Resmark, S. Herpertz, B. Herpertz-Dahlmann, A. Zeeck, Treatment of Anorexia Nervosa—New Evidence-Based Guidelines, *Journal of Clinical Medicine*. 8 (2019) 153.
- 16 S.D. Hemmingsen, R. Wesselhoeft, M.B. Lichtenstein, J.M. Sjögren, R.K. Støving, Cognitive improvement following weight gain in patients with anorexia nervosa: A systematic review, *European Eating Disorders Review*. (2020).
- 17 P.J. Hay, P. Sachdev, Brain dysfunction in anorexia nervosa: Cause or consequence of under-nutrition?, *Current Opinion in Psychiatry*. 24 (2011) 251–256.
- 18 J. Setnick, Micronutrient deficiencies and supplementation in anorexia and bulimia nervosa: A review of literature, *Nutrition in Clinical Practice*. 25 (2010) 137–142.
- 19 H.J. Watson, Z. Yilmaz, L.M. Thornton, C. Hübel, J.R.I. Coleman, H.A. Gaspar, J. Bryois, A. Hinney, V.M. Leppä, M. Mattheisen, S.E. Medland, S. Ripke, S. Yao, P. Giusti-Rodríguez, K.B. Hanscombe, K.L. Purves, R.A.H. Adan, L. Alfredsson, T. Ando, O.A. Andreassen, J.H. Baker, W.H. Berrettini, I. Boehm, C. Boni, V.B. Perica, K. Buehren, R. Burghardt, M. Cassina, S. Cichon, M. Clementi, R.D. Cone, P. Courtet, S. Crow, J.J. Crowley, U.N. Danner, O.S.P. Davis, M. de Zwaan, G. Dedoussis, D. Degortes, J.E. DeSocio, D.M. Dick, D. Dikeos, C. Dina, M. Dmitrzak-Weglarz, E. Docampo, L.E.

- Duncan, K. Egberts, S. Ehrlich, G. Escaramís, T. Esko, X. Estivill, A. Farmer, A. Favaro, F. Fernández-Aranda, M.M. Fichter, K. Fischer, M. Föcker, L. Foretova, A.J. Forstner, M. Forzan, C.S. Franklin, S. Gallinger, I. Giegling, J. Giuranna, F. Gonidakis, P. Gorwood, M.G. Mayora, S. Guillaume, Y. Guo, H. Hakonarson, K. Hatzikotoulas, J. Hauser, J. Hebebrand, S.G. Helder, S. Herms, B. Herpertz-Dahlmann, W. Herzog, L.M. Huckins, J.I. Hudson, H. Imgart, H. Inoko, V. Janout, S. Jiménez-Murcia, A. Julià, G. Kalsi, D. Kaminská, J. Kaprio, L. Karhunen, A. Karwautz, M.J.H. Kas, J.L. Kennedy, A. Keski-Rahkonen, K. Kiezebrink, Y.R. Kim, L. Klareskog, K.L. Klump, G.P.S. Knudsen, M.C. La Via, S. Le Hellard, R.D. Levitan, D. Li, L. Lilienfeld, B.D. Lin, J. Lissowska, J. Luykx, P.J. Magistretti, M. Maj, K. Mannik, S. Marsal, C.R. Marshall, M. Mattingsdal, S. McDevitt, P. McGuffin, A. Metspalu, I. Meulenbelt, N. Micali, K. Mitchell, A.M. Monteleone, P. Monteleone, M.A. Munn-Chernoff, B. Nacmias, M. Navratilova, I. Ntalla, J.K. O'Toole, R.A. Ophoff, L. Padyukov, A. Palotie, J. Pantel, H. Papezova, D. Pinto, R. Rabionet, A. Raevuori, N. Ramoz, T. Reichborn-Kjennerud, V. Ricca, S. Ripatti, F. Ritschel, M. Roberts, A. Rotondo, D. Rujescu, F. Rybakowski, P. Santonastaso, A. Scherag, S.W. Scherer, U. Schmidt, N.J. Schork, A. Schosser, J. Seitz, L. Slachtova, P.E. Slagboom, M.C.T. Slof-Op 't Landt, A. Slopian, S. Sorbi, B. Świątkowska, J.P. Szatkiewicz, I. Tachmazidou, E. Tenconi, A. Tortorella, F. Tozzi, J. Treasure, A. Tsitsika, M. Tyszkiewicz-Nwafor, K. Tziouvas, A.A. van Elburg, E.F. van Furth, G. Wagner, E. Walton, E. Widen, E. Zeggini, S. Zerwas, S. Zipfel, A.W. Bergen, J.M. Boden, H. Brandt, S. Crawford, K.A. Halmi, L.J. Horwood, C. Johnson, A.S. Kaplan, W.H. Kaye, J.E. Mitchell, C.M. Olsen, J.F. Pearson, N.L. Pedersen, M. Strober, T. Werge, D.C. Whiteman, D.B. Woodside, G.D. Stuber, S. Gordon, J. Grove, A.K. Henders, A. Juréus, K.M. Kirk, J.T. Larsen, R. Parker, L. Petersen, J. Jordan, M. Kennedy, G.W. Montgomery, T.D. Wade, A. Birgegård, P. Lichtenstein, C. Norring, M. Landén, N.G. Martin, P.B. Mortensen, P.F. Sullivan, G. Breen, C.M. Bulik, Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa, *Nature Genetics*. 51 (2019) 1207–1214.
- 20 S. Yao, H. Larsson, C. Norring, A. Birgegård, P. Lichtenstein, B.M. D'Onofrio, C. Almqvist, L.M. Thornton, C.M. Bulik, R. Kuja-Halkola, Genetic and environmental contributions to diagnostic fluctuation in anorexia nervosa and bulimia nervosa, *Psychological Medicine*. (2019) 1–8.
- 21 D. Robinson, R. Walker, S.C. Adams, K. Allen, M.A. Arnold, M. Bechtold, K. Bridges, S. Wolke City, M. Petrea Cober, C. Du, J. Greaves, K. Gura, B. Hamilton-Brown, K. Horton, T. Mattox, M.S. Mundi, M. Pleva, B. Bcns, S.W. Plogsted, A. Raina, A. Ralph, G. Roberti, M. Russell, K. Sabino, C. Ward, H. Wilson, P. Worthington, J. Ybarra, W. Yuan, B. Holcombe, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Definition of Terms, Style, and Conventions Used in ASPEN Board of Directors-Approved Documents, 2018.
- 22 N. Hwalla, M. Koleilat, Dietetic practice: the past, present and future, *East Mediterr Health J*. 10 (2004) 716–30.
- 23 J.B.A.H.O.M. and H.L.T. Ancel Keys, *The Biology of Human Starvation* — University of Minnesota Press, (1950) 796. <https://www.upress.umn.edu/book-division/books/the-biology-of-human-starvation> (accessed February 4, 2020).
- 24 M.A. SCHNITKER, P.E. MATTMAN, T.L. BLISS, A clinical study of malnutrition in Japanese prisoners of war., *Annals of Internal Medicine*. 35 (1951) 69–96.
- 25 WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects – WMA – The World Medical Association, (n.d.). <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (accessed November 8, 2020).
- 26 S.R. Yoshii, N. Mizushima, Monitoring and measuring autophagy, *International Journal of Molecular Sciences*. 18 (2017).
- 27 F.C. George, Fuel metabolism in starvation., *Annual Review of Nutrition*. 26 (2006) 1–22.
- 28 L.M. Sherwood, E.E. Parris, G.F. Cahill, Starvation in Man, *New England Journal of Medicine*. 282 (1970) 668–675.



- 29 P.W. Emery, Metabolic changes in malnutrition, *Eye*. (2005).
- 30 S. Wen, C. Wang, M. Gong, L. Zhou, An overview of energy and metabolic regulation, *Science China Life Sciences*. 62 (2019) 771–790.
- 31 H.J. Leidy, R.D. Mattes, W.W. Campbell, Effects of acute and chronic protein intake on metabolism, appetite, and ghrelin during weight loss, *Obesity*. 15 (2007) 1215–1225.
- 32 R.B.S. Harris, Chronic and acute effects of stress on energy balance: are there appropriate animal models?, *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 308 (2015) R250–R265.
- 33 W.L.M. Staff, H.R. Luce, LIFE, Time Inc. (1945) 43–46.
- 34 The Great Starvation Experiment, 1944-1945, n.d.
- 35 W.M. Krogman, The Biology of Human Starvation, *American Journal of Physical Anthropology*. 10 (1952) 229–233.
- 36 A Follow-up Study of Canadian Repatriates From Japanese Prisoner-of-War Camps, *Nutrition Reviews*. 9 (1951) 137–138.
- 37 J.H. Walters, R.J. Rossiter, H. Lehmann, Malnutrition in Indian prisoners of war in Far East. A survey of 2000 cases, *The Lancet*. 249 (1947) 205–210.
- 38 K. Ancel, J. Brozek, A. Henschel, O. Mickelsen, H.T. Longstreet, *The Biology of Human Starvation*, Minneapolis, 1950.
- 39 G. Jagielska, I. Kacperska, Outcome, comorbidity and prognosis in anorexia nervosa, *Psychiatr. Pol.* 51 (2017) 205–218.
- 40 L.M. Kalm, R.D. Semba, They starved so that others be better fed: Remembering Ancel Keys and the Minnesota Experiment, *Journal of Nutrition*. 135 (2005) 1347–1352.
- 41 T.B. VanItallie, Ancel Keys: A tribute, *Nutrition and Metabolism*. 2 (2005).
- 42 J. Brozek, Bibliographical note on behavioral aspects: on the margin of the 50th anniversary of the Minnesota Starvation-Nutritional Rehabilitation experiment., *Perceptual and Motor Skills*. 81 (1995) 395–400.
- 43 M. Atiye, J. Miettunen, A. Raevuori-Helkamaa, A meta-analysis of temperament in eating disorders, *European Eating Disorders Review*. 23 (2015) 139–146.
- 44 M. Gárriz, S. Andrés-Perpiñá, M.T. Plana, I. Flamarique, S. Romero, L. Julià, J. Castro-Fornieles, Personality disorder traits, obsessive ideation and perfectionism 20 years after adolescent-onset anorexia nervosa: a recovered study, *Eating and Weight Disorders*. (2020).
- 45 D.B. Jackson, K.M. Beaver, The influence of nutritional factors on verbal deficits and psychopathic personality traits: Evidence of the moderating role of the MAOA genotype, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 12 (2015) 15739–15755.
- 46 M. Seidel, S. Markmann Jensen, D. Healy, A. Dureja, H.J. Watson, B. Holst, C.M. Bulik, J.M. Sjögren, A Systematic Review and Meta-Analysis Finds Increased Blood Levels of All Forms of Ghrelin in Both Restricting and Binge-Eating/Purging Subtypes of Anorexia Nervosa, *Nutrients*. 13 (2021) 709.
- 47 C.M. da C. Santos, C.A. de M. Pimenta, M.R.C. Nobre, The PICO strategy for the research question construction and evidence search, *Revista Latino-Americana de Enfermagem*. 15 (2007) 508–511.
- 48 A. Ilyas, C. Hübel, D. Stahl, M. Stadler, K. Ismail, G. Breen, J. Treasure, C. Kan, The metabolic underpinning of eating disorders: A systematic review and meta-analysis of insulin sensitivity., *Mol Cell Endocrinol*. 497 (2019) 110307.
- 49 A.C. Prince, S.J. Brooks, D. Stahl, J. Treasure, Systematic review and meta-analysis of the baseline concentrations and physiologic responses of gut hormones to food in eating disorders., *Am J Clin Nutr*. 89 (2009) 755–765.
- 50 B. Dalton, S. Bartholdy, L. Robinson, M. Solmi, M.A.A. Ibrahim, G. Breen, U. Schmidt, H. Himmerich, A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders., *J Psychiatr Res*. 103 (2018) 252–264.

- 51 M. Solmi, N. Veronese, A. Favaro, P. Santonastaso, E. Manzato, G. Sergi, C.U. Correll, Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies., *Psychoneuroendocrinology*. 51 (2015) 237–252.
- 52 V. Karageorgiou, T.A. Furukawa, E. Tsigkaropoulou, A. Karavia, R. Gournellis, A. Soureti, I. Bellos, A. Douzenis, I. Michopoulos, Adipokines in anorexia nervosa: A systematic review and meta-analysis, *Psychoneuroendocrinology*. 112 (2020) 104485.
- 53 C. Hübel, Z. Yilmaz, K.E. Schaumberg, L. Breithaupt, A. Hunjan, E. Horne, J. García-González, P.F. O'Reilly, C.M. Bulik, G. Breen, Body composition in anorexia nervosa: Meta-analysis and meta-regression of cross-sectional and longitudinal studies., *Int J Eat Disord*. 52 (2019) 1205–1223.
- 54 M.K. Brandys, M.J.H. Kas, A.A. van Elburg, I.C. Campbell, R.A.H. Adan, A meta-analysis of circulating BDNF concentrations in anorexia nervosa., *World J Biol Psychiatry*. 12 (2011) 444–454.
- 55 M. Solmi, N. Veronese, C. Luchini, E. Manzato, G. Sergi, A. Favaro, P. Santonastaso, C.U. Correll, Oxidative Stress and Antioxidant Levels in Patients with Anorexia Nervosa after Oral Re-alimentation: A Systematic Review and Exploratory Meta-analysis., *Eur Eat Disord Rev*. 24 (2016) 101–105.
- 56 M. Solmi, N. Veronese, E. Manzato, G. Sergi, A. Favaro, P. Santonastaso, C.U. Correll, Oxidative stress and antioxidant levels in patients with anorexia nervosa: A systematic review and exploratory meta-analysis., *Int J Eat Disord*. 48 (2015) 826–841.
- 57 J.R. Caso, M. Graell, A. Navalón, K.S. MacDowell, S. Gutiérrez, M. Soto, J.C. Leza, J.L. Carrasco, M.D. Marsá, Dysfunction of inflammatory pathways in adolescent female patients with anorexia nervosa., *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 96 (2020) 109727.
- 58 I. Tokatly Latzer, H. Kidron-Levy, D. Stein, A.E. Levy, G. Yosef, T. Ziv-Baran, G. Dubnov-Raz, Predicting Menstrual Recovery in Adolescents With Anorexia Nervosa Using Body Fat Percent Estimated by Bioimpedance Analysis., *J Adolesc Health*. 64 (2019) 454–460.
- 59 S. Tanaka, T. Oya-Ito, Y. Murakami, K. Saito, S. Furuta, Y. Yu, M. Imaeda, S. Kunimoto, N. Ozaki, Decline of Plasma Concentrations of Interleukin-18 in Severely Malnourished Patients with Anorexia Nervosa: Exploratory Analysis., *Nutrients*. 11 (2019).
- 60 M. Caroleo, E.A. Carbone, M. Greco, D.M. Corigliano, B. Arcidiacono, G. Fazia, M. Rania, M. Aloï, L. Gallelli, C. Segura-Garcia, D.P. Foti, A. Brunetti, Brain-Behavior-Immune Interaction: Serum Cytokines and Growth Factors in Patients with Eating Disorders at Extremes of the Body Mass Index (BMI) Spectrum., *Nutrients*. 11 (2019).
- 61 B. Dalton, I.C. Campbell, R. Chung, G. Breen, U. Schmidt, H. Himmerich, Inflammatory Markers in Anorexia Nervosa: An Exploratory Study., *Nutrients*. 10 (2018).
- 62 I. Wolf, D. Stein, S. Shahmoon, S.I. Ziv, R. Hemi, H. Kanety, T. Rubinek, D. Modan-Moses, Alteration in serum klotho levels in anorexia nervosa patients., *Clin Nutr*. 35 (2016) 958–962.
- 63 V.M. Victor, S. Rovira-Llopis, V. Saiz-Alarcon, M.C. Sangüesa, L. Rojo-Bofill, C. Bañuls, R. Falcón, R. Castelló, L. Rojo, M. Rocha, A. Hernández-Mijares, Altered mitochondrial function and oxidative stress in leukocytes of anorexia nervosa patients., *PLoS One*. 9 (2014) e106463.
- 64 B. Galusca, G. Prévost, N. Germain, I. Dubuc, Y. Ling, Y. Anouar, B. Estour, N. Chartrel, Neuropeptide Y and  $\alpha$ -MSH circadian levels in two populations with low body weight: anorexia nervosa and constitutional thinness., *PLoS One*. 10 (2015) e0122040.
- 65 S. Barja-Fernández, C. Folgueira, L.M. Seoane, F.F. Casanueva, C. Dieguez, C. Castelao, Z. Agüera, R. Baños, C. Botella, R. de la Torre, J.C. Fernández-García, J.M. Fernández-Real, G. Frühbeck, J. Gómez-Ambrosi, S. Jiménez-Murcia, F.J. Tinahones, X. Estivill, F. Fernández-Aranda, R. Nogueiras, Circulating Betatrophin Levels Are Increased in Anorexia and Decreased in Morbidly Obese Women., *J Clin Endocrinol Metab*. 100 (2015) E1188–1196.
- 66 M. Śmiarowska, K. Safranow, V. Dziedziejko, M. Bialecka, M. Koziółek, J. Samochowiec, Association of plasma hormones, nutritional status, and stressful life events in anorexia nervosa patients., *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 68 (2014) 162–171.

- 67 D.S. Pisetsky, S.E. Trace, K.A. Brownley, R.M. Hamer, N.L. Zucker, P. Roux-Lombard, J.-M. Dayer, C.M. Bulik, The expression of cytokines and chemokines in the blood of patients with severe weight loss from anorexia nervosa: an exploratory study., *Cytokine*. 69 (2014) 110–115.
- 68 J.P. Nogueira, R. Valéro, M. Maraninchi, A.M. Lorec, C. Samuelian-Massat, A. Bégu-Le Corroller, A. Nicolay, J. Gaudart, H. Portugal, B. Vialettes, Growth hormone level at admission and its evolution during refeeding are predictive of short-term outcome in restrictive anorexia nervosa., *Br J Nutr*. 109 (2013) 2175–2181.
- 69 S. Papillard-Marechal, M. Sznajder, M. Hurtado-Nedelec, Y. Alibay, C. Martin-Schmitt, M. Dehoux, M. Westerman, C. Beaumont, B. Chevallier, H. Puy, C. Stheneur, Iron metabolism in patients with anorexia nervosa: elevated serum hepcidin concentrations in the absence of inflammation., *Am J Clin Nutr*. 95 (2012) 548–554.
- 70 B. Galusca, L. Jeandel, N. Germain, D. Alexandre, J. Leprince, Y. Anouar, B. Estour, N. Chartrel, Orexigenic neuropeptide 26RFa: new evidence for an adaptive profile of appetite regulation in anorexia nervosa., *J Clin Endocrinol Metab*. 97 (2012) 2012–2018.
- 71 M. Terashi, A. Asakawa, T. Harada, M. Ushikai, Q. Coquerel, M.H. Sinno, P. Déchelotte, A. Inui, S.O. Fetissov, Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa., *Nutrition*. 27 (2011) 407–413.
- 72 E.A. Lawson, K.T. Eddy, D. Donoho, M. Misra, K.K. Miller, E. Meenaghan, J. Lydecker, D. Herzog, A. Klibanski, Appetite-regulating hormones cortisol and peptide YY are associated with disordered eating psychopathology, independent of body mass index., *Eur J Endocrinol*. 164 (2011) 253–261.
- 73 J. Bronsky, J. Nedvidkova, H. Krasnicanova, M. Vesela, J. Schmidtova, J. Koutek, R. Kellermayer, M. Chada, Z. Kabelka, M. Hrdlicka, J. Nevoral, R. Prusa, Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation., *Int J Eat Disord*. 44 (2011) 547–552.
- 74 P.K. Fazeli, M. Misra, M. Goldstein, K.K. Miller, A. Klibanski, Fibroblast growth factor-21 may mediate growth hormone resistance in anorexia nervosa., *J Clin Endocrinol Metab*. 95 (2010) 369–374.
- 75 D.J. Brick, A.V. Gerweck, E. Meenaghan, E.A. Lawson, M. Misra, P. Fazeli, W. Johnson, A. Klibanski, K.K. Miller, Determinants of IGF1 and GH across the weight spectrum: from anorexia nervosa to obesity., *Eur J Endocrinol*. 163 (2010) 185–191.
- 76 D. Haluzíková, I. Dostálová, P. Kaválková, T. Roubíček, M. Mráz, H. Papežová, M. Haluzík, Serum concentrations of adipocyte fatty acid binding protein in patients with anorexia nervosa., *Physiol Res*. 58 (2009) 577–581.
- 77 K. Holtkamp, K. Bühren, G. Ponath, C. von Eiff, B. Herpertz-Dahlmann, J. Hebebrand, M. Rothermundt, Serum levels of S100B are decreased in chronic starvation and normalize with weight gain., *J Neural Transm (Vienna)*. 115 (2008) 937–940.
- 78 I. Dostálová, P. Kaválková, D. Haluzíková, Z. Lacinová, M. Mráz, H. Papežová, M. Haluzík, Plasma concentrations of fibroblast growth factors 19 and 21 in patients with anorexia nervosa., *J Clin Endocrinol Metab*. 93 (2008) 3627–3632.
- 79 R.K. Støving, J.-W. Chen, D. Glintborg, K. Brixen, A. Flyvbjerg, K. Hørder, J. Frystyk, Bioactive insulin-like growth factor (IGF) I and IGF-binding protein-1 in anorexia nervosa., *J Clin Endocrinol Metab*. 92 (2007) 2323–2329.
- 80 D. Moyano, M.A. Vilaseca, R. Artuch, N. Lambruschini, Plasma amino acids in anorexia nervosa., *Eur J Clin Nutr*. 52 (1998) 684–689.
- 81 M.A. Schalla, A. Stengel, The Role of Ghrelin in Anorexia Nervosa., *Int J Mol Sci*. 19 (2018).
- 82 S. Solomou, M. Korbonits, The role of ghrelin in weight-regulation disorders: implications in clinical practice., *Hormones (Athens)*. 13 (2014) 458–475.
- 83 M. Bailly, N. Germain, B. Galusca, D. Courteix, D. Thivel, J. Verney, Definition and diagnosis of constitutional thinness: a systematic review, *British Journal of Nutrition*. 124 (2020) 531–547.
- 84 M. Föcker, N. Timmesfeld, S. Scherag, K. Bühren, M. Langkamp, A. Dempfle, E.M. Sheridan, M. de Zwaan, C. Fleischhaker, W. Herzog, K. Egberts, S. Zipfel, B. Herpertz-Dahlmann, J. Hebebrand,

- Screening for anorexia nervosa via measurement of serum leptin levels, *J Neural Transm (Vienna)*. 118 (2011) 571–578.
- 85 V. Palsdottir, S.H. Windahl, D.A. Hägg, H. Keantar, J. Bellman, A. Buchanan, T.J. Vaughan, D. Lindén, J.-O. Jansson, C. Ohlsson, Interactions Between the Gravitostat and the Fibroblast Growth Factor System for the Regulation of Body Weight, *Endocrinology*. 160 (2019) 1057–1064.
- 86 C. Ohlsson, E. Gidestrand, J. Bellman, C. Larsson, V. Palsdottir, D. Hägg, P.-A. Jansson, J.-O. Jansson, Increased weight loading reduces body weight and body fat in obese subjects - A proof of concept randomized clinical trial, *EClinicalMedicine*. 22 (2020) 100338.
- 87 J.V. White, P. Guenter, G. Jensen, A. Malone, M. Schofield, Consensus Statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 36 (2012) 275–283.
- 88 G.L. Jensen, B. Bistrrian, R. Roubenoff, D.C. Heimbürger, Malnutrition Syndromes: A Conundrum vs Continuum, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 33 (2009) 710–716.
- 89 S.M. SŁOTWIŃSKA, R. SŁOTWIŃSKI, Immune disorders in anorexia, *Cent Eur J Immunol*. 42 (2017) 294–300.
- 90 M. Solmi, P. Santonastaso, R. Caccaro, A. Favaro, A case of anorexia nervosa with comorbid Crohn's disease: beneficial effects of anti-TNF- $\alpha$  therapy?, *Int J Eat Disord*. 46 (2013) 639–641.
- 91 Allostasis - an overview | ScienceDirect Topics, (n.d.). <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/allostasis> (accessed April 10, 2021).
- 92 A. Malcolm, A. Phillipou, Current directions in biomarkers and endophenotypes for anorexia nervosa: A scoping review, *Journal of Psychiatric Research*. 137 (2021) 303–310.
- 93 P.-A.B. Shih, Metabolomics Biomarkers for Precision Psychiatry, *Adv Exp Med Biol*. 1161 (2019) 101–113.